Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor.: Professor Dr. med. K. Kochsiek

DIE BEEINFLUSSUNG DER TYROSINAUFNAHME DURCH DIE MAGENMUCOSA UND DER NORADRENALINBILDUNG DURCH ESSENTIELLE PHOSPHOLIPIDE.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
HEE-CHUL, LEE
aus Seoul Korea

Würzburg, den 20. Jul. 1980

1981

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor.: Professor Dr. med. K. Kochsiek

DIE BEEINFLUSSUNG DER TYROSINAUFNAHME DURCH DIE MAGENMUCOSA UND DER NORADRENALINBILDUNG DURCH ESSENTIELLE PHOSPHOLIPIDE.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
HEE-CHUL, LEE
aus Seoul Korea

Würzburg, den 20. Jul. 1980

Referent: Professor Dr. med. L. Maiwald

Korreferent: Professor Dr. med. K. Kochsiek

Dekan: Professor Dr. med. K-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 2.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meiner Mutter und meinem verstorbenen
Vater gewidmet

I N H A L T V E R Z E I C H E N I S

		seite
I.	EINLEITUNG.	1
II.	ALLGEMEINTEIL.	2
	A. Bisherige Arbeiten, welche die Aufnahme von essentiellen Aromatischen Aminosäuren bewiesen haben	2
	B. Essentielle Aminosäuren und APUD-Zellen	12
	C. Beziehungen zwischen der Freisetzung aromatischer Aminosäuren im Magen und der Gastralen Proteolyse	17
III.	UNTERSUCHUNGSVERFAHREN, BESTIMMUNGSMETHODEN, VERSUCHSTIERE; ART DER AUSWERTUNG.	24
IV.	FRAGESTELLUNG.	29
	A. Verändert sich die Noradrenalinbildung in der Magenmucosa	
	a. in Abhängigkeit von pH-Wert?	
	b. in Abhängigkeit von Phospholipidgabe?	
	c. in Abhängigkeit von Alkohol?	
	B. Hat die Verwendete Versuchstierespezies Einfluß auf das Ergebnis?	
V.	ERGEBNIS.	29
	A. Ergebnisse aus Frage A	29
	B. Ergebnisse aus Frage B	32
	C. Zusammenfassung der Ergebnisse und Bewertung	34
VI.	DISKUSSION.	43
	A. Diskussion der Methode	43
	B. Diskussion der Ergebnisse	44
	C. Bedeutung des Ergebnisses	46
VII.	ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG.	48
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS.	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0017

I. EINLEITUNG

Bei anderen Untersuchungen hat sich ergeben, daß die Magenschleimhaut essentielle aromatische Aminosäuren resorbiert und aus L-Tyrosin Noradrenalin bildet.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde gefragt, ob die Zugabe von essentiellen Phospholipiden pflanzlischen Ursprungs eine Wirkung auf die Aminosäureresorption durch die Magenmucosa hat und den Noradrenalingehalt von Schleimhautproben verändert.

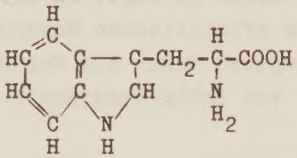
Untersuchungen an der Mucosa des Ratten- und des Goldhamstermagens haben ergeben, daß im Magen vorhandene Zellen der APUD-Familie auch die Vorstufe des L-DOPA, das L-Tyrosin, zu Noradrenalin umzusetzen vermögen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte an der Mucosa des Ratten- und des Goldhamstermagens die Syntheseleistung des APUD-Zellsystems für Noradrenalin bei L-Tyrosinangebot und bei Angebot von L-Tyrosin mit essentiellen Phospholipiden untersucht werden.

II. ALLGEMEINER TEIL

A. Bisherige Arbeiten, welche die Aufnahme von essentiellen aromatischen Aminosäuren bewiesen haben.

1. TRYPTOPHAN: INDOLALANIN



als aromatische essentielle Aminosäure ein Baustein von Eiweißkörpern; wird bei deren Spaltung (z.B. durch Enzym Trypsin) frei und geht bei d. Eiweißfäulnis im Darm über in Skatol u. Indol. Durch Dekarboxylierung entstehet Tryptamin.

a. Die Rolle des Tryptophans.

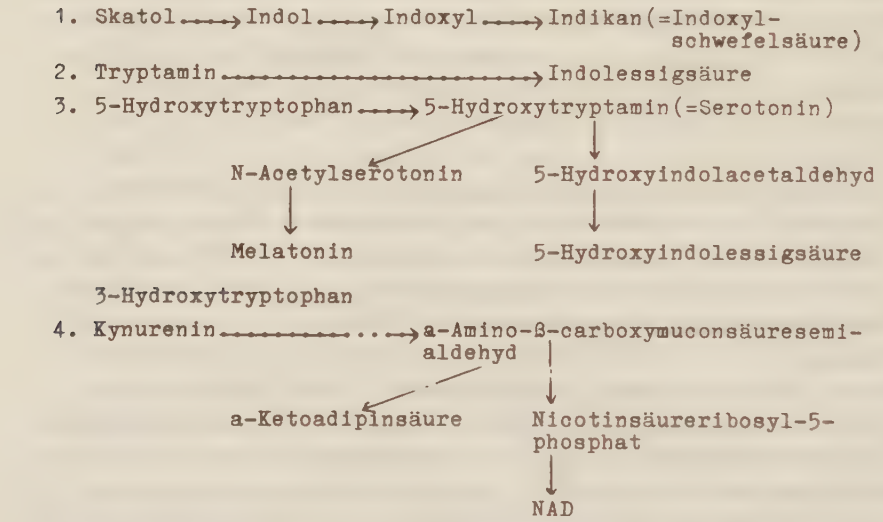
Tryptophan(=ß-Indolylalanin), heterozyklische aromatische Aminosäure, wird zu den essentiellen Aminosäuren gerechnet(1). Der Minimalbedarf pro die beträgt 0,25 Gramm(2). Tryptophan wurde von Hopkins und Cole als Produkt der tryptischen Verdauung von Eiweißen entdeckt(3). Es ist in sehr vielen Eiweißen enthalten, aber z.B. nicht in Insulin und Kollagen. Der Anteil des Tryptophans am Nahrungseiweiß beträgt 1-2 %(4). Davon werden wiederum ungefähr 1 % zu Serotonin umgesetzt(5). Die Tryptophanabspaltung aus Eiweiß beginnt im Magen. Dies hat Bramstedt(6) beschrieben. Die Resorption erfolgt im Dünndarm. Neben dem Einbau des Tryptophans in körpereigene Proteine gibt es mehrere Stoffwechselwege, in deren Verlauf so wichtige Stoffe wie Serotonin, L-Tryptamin, Alanin und das Vitamin Nicotinsäureamid entstehen. Das nicht resorbierte Tryptophan wird im Darm durch Mikroorganismen u. a. zu Skatol, Indol und Indoxyl abgebaut. Das letztere wird in der Leber mit Schwefelsäure verestert und erscheint als Indoxylsulfat(=Indikan) im Harn(1, 4). Die Biosynthese des Serotonins findet in den chromaffinen Zellen des Magendarmkanals und in den Zellen des ZNS statt.(5).

Bei jungen Tiere konnte durch tryptophanfreie Nahrung ein Katarakt erzeugt werden(3), und bei chronischen Dünndarmerkrankungen muß mit einem Absinken des L-Tryptophan-Serumspiegels gerechnet werden(7). Aus dem L-Tryptophanmangel resultiert eine verminderte Nicotinsäureamidsynthese, deren Folge Pellagrasymtome sind(4). Neben L-Tryptophanmangel oder Störungen des L-Tryptophanstoffwechsels als Hauptursachen der Pellagra(8), wird auch eine Disproportion von Leucin- und Isoleucinkonzentrationen in Nahrungsmitteln bei einseitiger Ernährung als pellagraerzeugend angenommen(9). Eine Reduzierung des 5-Hydroxytryptophanumsatzes kann eine Migräneattacke zur Folge haben, bzw. mit ihr gekoppelt sein(10). Der Serotoninspiegel ist im Gehirn erniedrigt, es kann zum Myoclonus kommen(11). Bei Parkinson-Patienten ist die Konzentration von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin in den Basalganglien des Gehirns vermindert, Acetylcholin und Histamin sind dagegen erhöht. Auf Grund dieser Erkenntnisse erfolgt die konservative Therapie der parkinsonschen Krankheit mit Antihistaminika, Anticholinergika und L-DOPA. Unter länger dauernder L-DOPA-Therapie traten Psychosen auf, die sich durch orale Gabe von L-Tryptophan in ihrem Erscheinungsbild vermindern ließen. Die Ergebnisse der Konzentrationsmessungen von L-DOPA im Blut legen den Schluß nahe, daß im oberen Duedenum eine aktive Resorption von L-DOPA stattfindet. Es wurde der Einfluß von L-Tryptophan auf die Resorption von L-DOPA untersucht. Dabei kam man zu dem interessanten Ergebnis, daß der Blutspiegelanstieg von L-DOPA bei kombinierter Gabe von L-DOPA und L-Tryptophan geringer war als bei alleiniger Gabe von L-DOPA. Es wird vermutet, daß L-DOPA und L-Tryptophan, beides großmolekulare aromatische Aminosäuren, um denselben Transportmechanismus konkurrieren(12). Ein direkter antidepressiver Effekt ist für 5-Hydroxytryptophan beobachtet worden. Dabei stieg unter der Behandlung die Konzentration von Homovanillinsäure(einem Abbauprodukt des Noradrenalins) im Liquor an. Man schloß daraus, daß L-5-Hydroxytryptophan direkt das dopaminerge System beeinflußt(13). Eine Konkurrenz von Tyrosin und Tryptophan findet im Gehirn um die Tryptophanhydroxylase(identisch mit der Tyrosinhydroxylase) statt. Ist die Aufnahme einer der beiden Aminosäuren ins Gehirn vermehrt, bewirkt dies eine

Störung des Gleichgewichts, dessen Auswirkungen sich als psychiatrische Erkrankungen manifestieren(14).

b. Stoffwechselwege des Tryptophans

Tryptophan



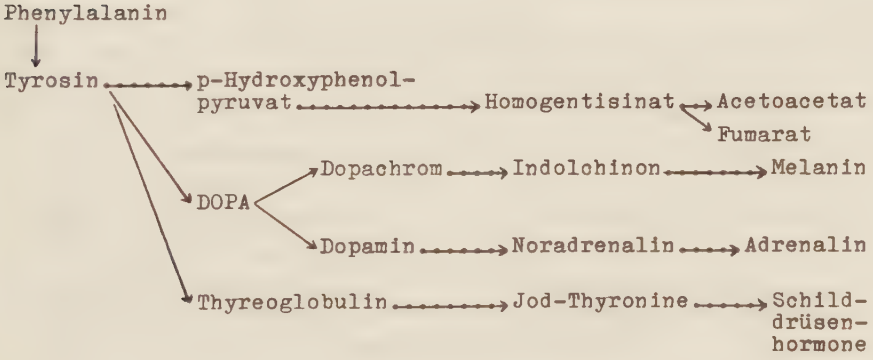
Aus dem obigen Schema(15,16,17) lassen sich die Stoffwechselwege des Tryptophans verfolgen. Der Hauptabbauweg ist die Umwandlung zu Kynurenin. Es ist interessant, daß der Tryptophanabbau u.a. auch zur Biosynthese eines Vitamins, des Nicotinsäureamids, führt. Für die vorliegende Arbeit sind jedoch vor anderen die Abbauwege zu Serotonin und 5-Hydroxyindolessigsäure von Interesse.

2. PHENYLALANIN.

$C_6H_5CH_2$-CH(NH_2)-COOH

zyklische essentielle Aminosäure, Abbau im Organismus: Hydroxylierung zu Tyrosin, oxydative Desaminierung zu Phenylbrenztraubensäure. Vgl. Genwirkkette, Phenylbrenztraubensäure-Oligophrenie, Tyrosinämie, Alkaptonurie.

a. Stoffwechselwege des Tyrosins



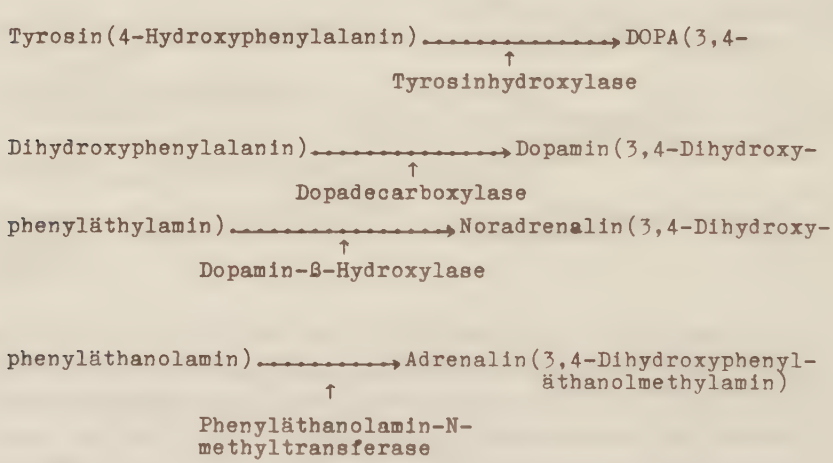
Wie aus dem obigen Schema(15,16,17,18) hervorgeht, ist Tyrosin neben seiner Funktion als Proteinbaustein Ausgangsmaterial für die Synthese der Schilddrüsenhormone, der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin sowie des Pigmentes Melanin. Der quantitativ wichtigste Abbauweg führt zu Fumarat und Acetoacetat. Tyrosin wird entweder aus der essentiellen Aminosäure Phenylalanin in der Leber gebildet oder entstammt direkt den Proteinen (18,19,20). Der Stoffwechselweg des Tyrosins zu Melanin und den Katecholaminen wird im folgenden Teil gesondert dargestellt.

(1) Abbauweg zum Melanin(15,18,21)

Tyrosin → DOPA → Dopachinon → Dopachrom → Indol-5,6-chinon → Melanin.

Die ganze Reaktionsfolge von Tyrosin zu Melanin wird von einem einzigen Enzym, der Tyrosinase, katalysiert(18,19). Dieses Enzym ist eine mischfunktionelle Oxidase, bei der das Produkt der Oxygenierung, das Diphenol, gleichzeitig als Wasserstoffdonator fungiert. Gebildet wird die Tyrosinase an den Ribosomen der Melanozyten und von dort über das endoplasmatische Retikulum in den Golgikomplex transportiert(3,21). Die Tyrosinasen sind auch im Pflanzenreich weit verbreitet. Sie bewirken das Nachdunkeln der Schnittflächen von Früchten und Pflanzen. Bei den Insekten haben sie bedeutung für die Melaninbildung, die Braunfärbung und Härtung der Cuticula.

(2) Abbauweg zu den Katecholaminen(2,3,18,21)



Die Biosynthese des Noradrenalins und Adrenalins nimmt ihren Ausgang vom Tyrosin. Tyrosin wird zu DOPA oxidiert. Das Enzym ist hierbei nicht wie beim Abbauweg zum Melanin die Tyrosinase, sondern eine Hydroxylase(1,3,18,20,21,22). Diese Tyrosinhydroxylase findet sich hauptsächlich im Nebennierenmark und im Gehirn (18,23). Durch eine Decarboxylase erfolgt unter Abspaltung von CO_2 die Bildung des Dopamins(2,3). Die Dopadecarboxylase ist im Körper weit verbreitet und läßt sich am meisten im Nebennierenmark und im Nervensystem finden(2,3,18,24,25). Dopamin hat nicht nur die Rolle eines Zwischenproduktes für Noradrenalin und

Adrenalin, sondern ist gleichzeitig ein Gewebshormon. Auf seine Wirkung wird noch eingegangen. Die Hydroxylierung des Dopamins zum Noradrenalin erfolgt durch molekularen Sauerstoff mittels einer mischfunktionellen Oxygenase. Ascorbinsäure spielt dabei die Rolle des H_2-Donators(1,2,3,20,22,26).

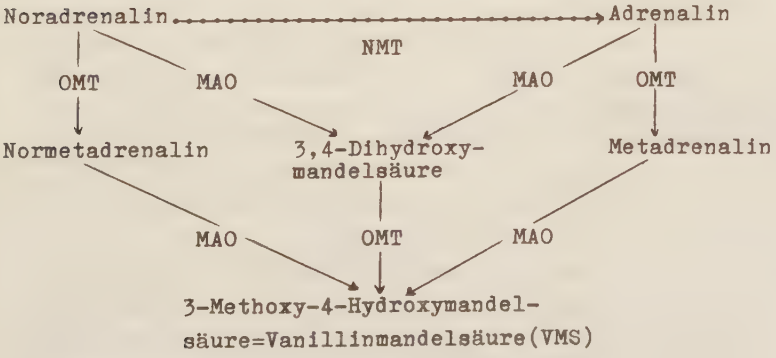
Dopamin + Ascorbinsäure + O_2 ⟶ Noradrenalin + Dehydro-

ascorbinsäure + H_2O

Adrenalin wird durch Methylierung des Noradrenalin mittels aktivem Methionin gebildet(1,2,3,18,19).
Der Abbau des Noradrenalins und Adrenalins erfolgt vorwiegend in der Leber. Hierbei konkurrieren drei Reaktionen(2,3,18):

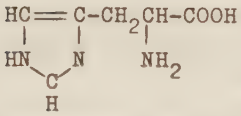
. Mittels einer Methyltransferase erfolgt die Methylierung der 3-Hydroxylgruppe am Phenolrest. Etwa zwei Drittel des Abbaues erfolgt auf diesem Wege.
. Die oxidative Desaminierung führt über die Zwischenstufe eines Aldehyds zu Abkömmlingen der 3,4-Dihydroxymandelsäure.
. Die Bindung an Glucuronat erfolgt in der 4-Hydroxystellung des Phenolrestes in wechselndem Ausmaß.

b. Abbau des Noradrenalins und Adrenalins(2,3,18)



§. NMT = N-Methyltransferase.
OMT = O-Methyltransferase.
MAO = Monoaminooxydase.

3. HISTIDIN: IMIDAZOLALANIN



Durch Decarboxylierung entsteht Histamin(27). Die spezifische Histidindecarboxylase kommt in den Gewebemastzellen und basophilen Leukozyten vor, in welchen auch das Histamin gespeichert ist(28). Histamin findet sich in nahezu allen Organen des Körpers, besonders reichlich in der Haut und der Schleimhaut des Magens. Es wird mit Hilfe des Ferments Histidindecarboxylase aus Histidin synthetisiert, und zwar hauptsächlich in den Granula der Mastzellen, wo es an Heparin und Mucopolysaccaride gebunden ist. Die Inaktivierung des Histamins erfolgt hauptsächlich mit Hilfe der Enzyme Imidazol-N-Methyltransferase(Methylierung) und Diaminoxydase(oxidative Desaminierung). Die physiologische Aufgabe des Histamins ist noch umstritten, doch scheint es neben seiner Funktion als Mediator der allergischen Reaktionen noch eine Rolle als Neurotransmitter und Vermittler der Gastrin-induzierten Magensekretion zu spielen. Histamin selbst findet wegen seiner gefährlichen Wirkungen keine medizinische Verwendung. Ein Analoges des Histamins, Betazol, wird zur Funktionsprüfung des Magen verwendet(29).

a. Histaminbildung

Histaminstoffwechsel und Histaminverteilung zeigen große speziesabhängige Unterschiede(28). Die Bildung des Histamins(4-(2-aminoäthyl)imidazol) erfolgt durch Decarboxylierung des L-(+)-Histidins(L-2-amino-3-(4-imidazol)-Propionsäure). Das verantwortliche Enzym ist die spezifische Histidindecarboxylase. Sie unterscheidet sich von der Dopadecarboxylase, die in vitro neben Dopa und 5-Hydroxytryptophan auch Histidin decarboxylieren kann, durch ein niedrigeres pH-Optimum für die Histidindecarboxylierung, eine kleinere Michaeliskonstante und das Fehlen einer Hemmung durch a-Methyldopa. Wie bei anderen Decarboxylasen ist das Koenzym Pyridoxal-5-Phosphat.

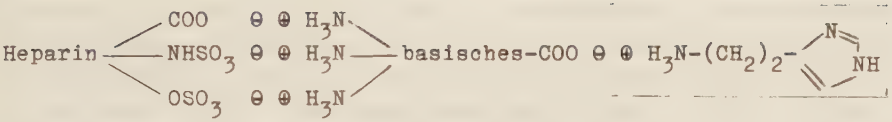


Abb. : Bindung von Histamin im Mastzellgranulum.

b. Histaminabbau.

Der Abbau des Histamins(Abb.2) wird durch die Diaminoxidase, die Histaminmethyltransferase(genauer:S-Adenosylmethionin-histamin-N-methyltransferase) und die Monoaminoxidase katalysiert. Die letztere ist für die Oxidation des Methylhistamins verantwortlich. Die Aminoxidase ist bei den meisten Tierarten vor allem im Gastrointestinaltrakt vorhanden, die Histaminmethyltransferase in Gehirn, Magen und Niere. Die Beteiligung dieser Enzyme am Histaminabbau hängt wiederum von der Spezies ab, so ist beispielsweise an der Ratte der Anteil der Diaminoxidase besonders hoch, während beim Menschen beide Enzyme beteiligt sind.

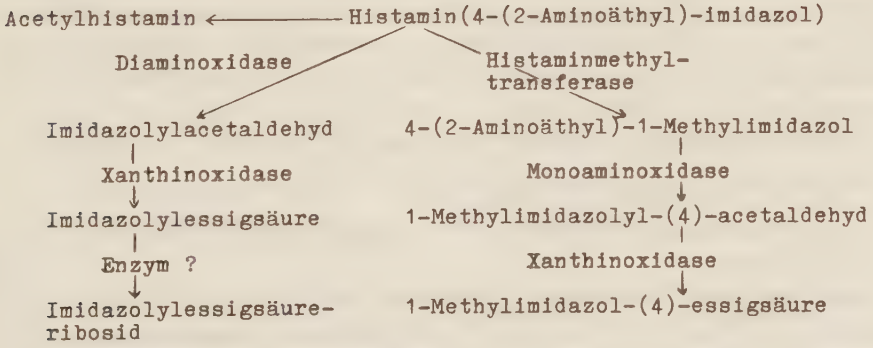


Abb. : Abbauwege des Histamins.

c. Die Rolle des Histamins.

Ähnlich wie bei Noradrenalin und Adrenalin lassen sich die Wirkungen des Histamins verschiedenen Rezeptoren, den H_1H_2-Rezeptoren, zuordnen. Es gibt Histaminderivate, Agonisten, wie auch Antagonisten mit entsprechender Spezifität. An bestimmten

Wirkungen des Histamins wie z.B. an der Blutdrucksenkung scheinen H_1- und H_2-Rezeptoren beteiligt zu sein. Die klassischen Antihistaminika sind H_1-Rezeptoren blocker. Erst in neuerer Zeit wurden einige H_2-Rezeptorenblocker(Burimamid und Metiamid) beschrieben. Die Histaminwirkung auf die H_2-Rezeptoren führt ähnlich wie die Wirkung der ß-Sympathomimetika zu einem Anstieg des intrazellulären 3',5'-C-AMP, der durch H_2-Rezeptorenblocker(aber nicht durch ß-Blocker) zu hemmen ist.

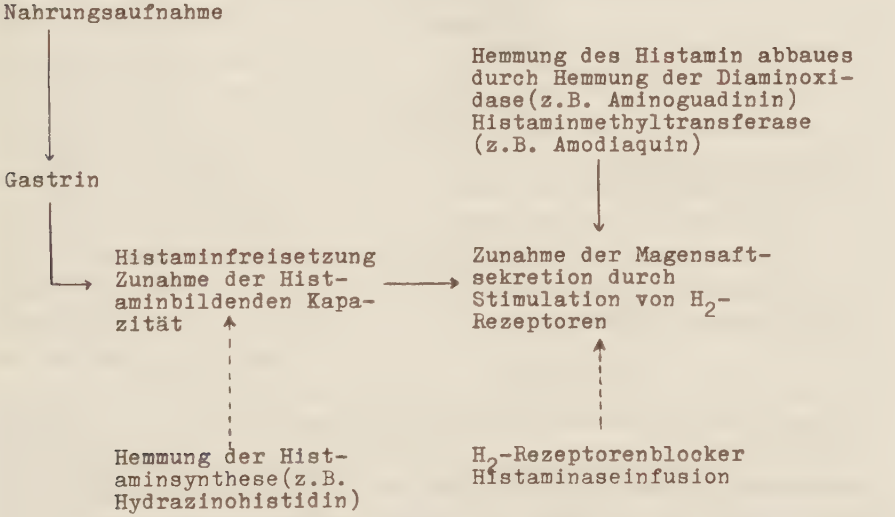
Am Magen :

Histamin bewirkt bei allen untersuchten Wirbeltierspezies mit wenigen Ausnahmen eine Zunahme der Magensaftsekretion. Dabei nimmt die Exkretion sowohl von Säure als auch von Pepsin zu. Die Wirkung tritt bereits bei Dosen auf, die noch nicht zu Kreislaufsymptomen führen. Als H_2-Wirkung ist sie gegen die klassischen Antihistaminika resistent und geht mit einem Anstieg des 3',5'-C-AMP im Drüsengewebe einher. Die sekretionsfördernde Wirkung von Pentagastrin, einem Derivat des physiologischen Wirkstoffs Gastrin, von Histamin und Coffein läßt sich, wenn überhaupt, nur für diagnostische Zwecke ausnützen(29). Beim Menschen wird die sekretionsfördernde Wirkung des Histamins zur Prüfung der sekretorischen Aktivität der Magenschleimhaut herangezogen. Durch Antihistaminvorbehandlung können dabei unangenehme H_1-Wirkungen unterdrückt werden. Anstelle von Histamin läßt sich das histaminsomere Betazol(3-(2-aminäthyl)-pyrazol) verwenden. Noch weniger Nebenwirkungen als dieses hat Pentagastrin.

(1). Histamin als physiologischer Chemostimulator der Säureproduktion.

Neben Histamin und Parasympathomimetika führt auch das Polypeptid Gastrin, das vor allem im pylorusnahen Bereich der Magenschleimhaut vorkommt, zu einer Verstärkung der Magensaftsekretion und der Säureproduktion. Es wird infolge Nahrungsaufnahme freigesetzt. Man braucht zur Säurestimulation erheblich geringere Dosen von Gastrin als von Histamin. Trotzdem ist es nicht ausgeschlossen, daß die Gastrinwirkung durch Histamin vermittelt wird. Dafür sprechen unter anderem folgende Tatsachen: Bei allen Wirbeltierspezies wirkt Histamin auf die Säureproduktion des Magens, und zwar auch dann, wenn andere Histaminwirkungen fehlen. Im Magen aller Wirbeltiere(bis auf wenige Ausnahmen,

wie z.B. den magenlosen Karpfen) ist ausreichend Histamin vorhanden. Gastrin führt nicht nur zu einer Histaminfreisetzung aus der Magenschleimhaut, es fördert auch die Histaminbildung. Die Gastrinwirkung wird sowohl durch Hemmstoffe der Histaminbildung als auch durch H_2-Rezeptoren-Blocker gehemmt. Durch Histaminase-Infusion wird die Magensaftsekretion gehemmt, durch Hemmstoffe der Histaminase oder der Histaminmethyltransferase dagegen gefördert. Dadurch wird der Schluß nahegelegt, daß es sich hier um eine physiologische Funktion des Histamins handelt. Vagusreiz oder Parasympathomimetika sollen ebenfalls über eine Freisetzung von Histamin zur Aktivierung der Magensaftsekretion führen.



§. ——————→
fördernde Einflüsse

§.....→
hemmende Einflüsse

Abb. : Einflüsse auf die Magensaftsekretion ohne Berücksichtigung der vegatativen Innervation.

(2) Histaminfreisetzung.

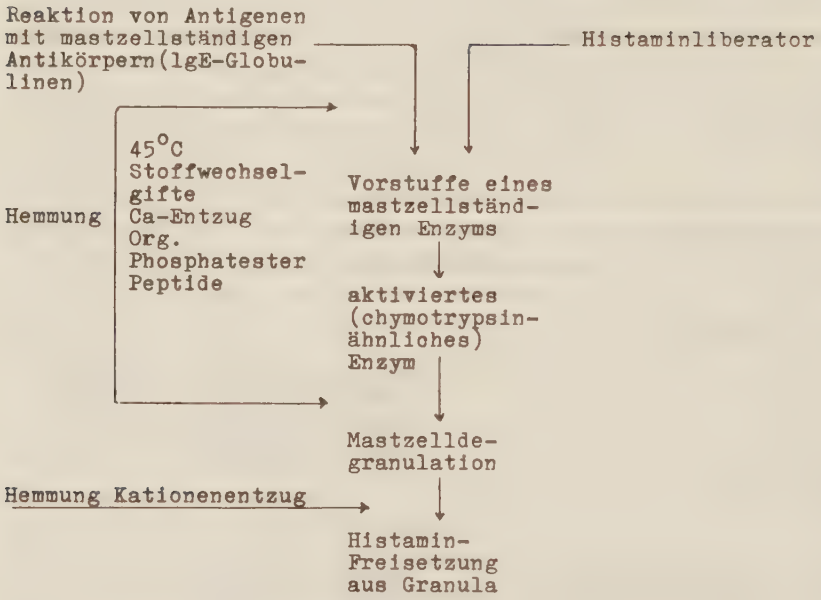


Abb. : Histaminfreisetzung.

B. Essentielle Aminosäuren und APUD-Zellen.

Heidenhein(30) war der erste, der übrigens auch die Begriffe "Hauptzellen" und "Belegzellen" prägte; er beschrieb schon 1870 Zellen, die heute zum APUD-Zell-System gerechnet werden: "die enterochromaffinen (EC-)Zellen". Sie unterscheiden sich nach Chromafixation durch "ihre tief dunkle Gelbfärbung" von den anderen Drüsenzellen der Magenschleimhaut. Und Feyerter(31),dem zu beweisen gelang, ordenete die gelben(EC-) Zellen des Magen-Darm-Trakts in das im gesamten Körper vorkommende System von Hellen Zellen ein, die endokrin aktiv sind und in den einzelnen Körperregionen als das "Helle-Zellen-Organ" von ihm bezeichnet wurden. Heute kennt man eine ganze Zahl dieser sog. APUD-Zellen. Der Name wurde von Pearse(32,33) geprägt(A-amin, P-Precursor, U-uptake, D-decarboxylation). Unter APUD-Zellen faßt Pearse(32,

33,34) jene polypeptidhormonsynthetisierenden endokrinen Zellen zusammen, deren Charakteristika der primäre Gehalt an biogenen Aminen und deren Vorläufern ist. Dies trifft nur für die L-Formen zu. Pearse geht von einer gemeinsamen Stammzelle für alle APUD-Zellen aus. Schon früh lagen Beobachtungen über die mögliche Aufnahme von Aminovorstufen durch endokrine Zellen vor. Auch konnte das Vorkommen biogener Amine in polypeptidhormonbildenden Zellen nachgewiesen werden(Falck,35). Alle APUD-Zellen haben die Fähigkeit, L-Dopa und L-5-Hydroxytryptophan aufzunehmen und nach Decarboxylierung als Amin zu speichern(Owman, 36). Eraparmer und Asero(37) konnten 5-Hydroxytryptamin in den enterochromaffinen Zellen nachweisen: "der Beweis für die endokrine Funktion der Hellen Zellen war erbracht". Die Hellen Zellen zeigen sich in vielen Erscheinungsformen im Körper, was zum großen Teil auf das unterschiedliche chemische Verhalten ihrer Granula zurückzuführen ist. Nach Winckler(38) sind auch Leber und Nierenepithel reich an L-Dopa-Decarboxylase. Trotz Dopa-Applikation läßt sich aber keine den APUD-Zellen entsprechende Aminakkumulation nachweisen. Eine enge Verküpfung von Dopa-Aufnahme und Dopa-Decarboxylierung als kennzeichen der APUD-Zellen wird von Enerbäck und Häggendal(39) diskutiert.

Winckler(40,41) wies nach, daß die zum APUD-Zellsystem gehörenden Zellen intravenös gegebenes Neutralrot binden und akkumulieren. Die Bindung soll an die Carboxylgruppen der Sekretgranulamatrix erfolgen und elektrostatischer Natur sein. Er nimmt einen gemeinsamen Bindungsort für Neutralrot und biogene Amine an, da es nach Sekretionsreizen sowohl zur Ausschüttung von Hormonen als auch zu einer Verringerung der Affinität der APUD-Zellen für exogenes Dopa kommt. Allein die Nebennierenmarkzellen sind als einzige Zellen der APUD-Familie befähigt, biogene Amine aus dem Blut aufzunehmen(Stjärne,42). Außer den Nebennierenmarkzellen sind die übrigen APUD-Zellen nicht befähigt, exogen zugeführtes Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin oder 5-Hydroxytryptamin aufzunehmen und zu speichern(Winckler, 38, Forssman,et al.,43). Alle APUD-Zellen, die primär biogene Amine akkumulieren, müssen diese also selber synthetisiert haben (Forssman u., Grube,44). Qualität und Quantität primär gespeicherter biogener Amine in den APUD-Zellen sind sehr spezies-

variabel(Falck u. Owman,45, Aures u. Hakanson,46). Die Aminspeicherung in den APUD-Zellen ist pharmakologisch beeinflußbar und zeigt erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Zellen (Owman u. Sundler,36). Von den zur Zeit bekannten 24 Einzelzellarten, die von Welbourn, Polak, Pearse, Joffe(47) zur APUD-Familie gerechnet werden, kommen nicht weniger als 11 im Gastrointestinaltrakt und im Pankreas vor. Allerdings ist die Liste der APUD-Zell-Familie im Fluß(Winckler,38). Smith u. Winckler (48) bezweifeln auf Grund ihrer Arbeiten über die Matrixproteine der Sekretgranula von Nebennierenmarkzellen die Zugehörigkeit dieser und damit der extramedullären chromaffinen Zellen zur APUD-Gruppe, da bislang kein Nachweis einer hormonellen Wirksamkeit der isolierten Proteine erbracht werden konnte. Das APUD-Zellsystem wird von PEARSE und Polak(49) dem zentralen neurosekretorischen System als eine Art peripheres neurosekretarisches System gegenübergestellt. Dabei scheint die gleichzeitige Abgabe von Polypeptidhormonen und biogenen Aminen für die Regelung der H-Ionenkonzentration im Magen von Wichtigkeit zu sein (Hakanson,50, Lorenz-Meyer,51). Zum APUD-Zellsystem werden heute folgende(52), im Magen lokalisierte Zellen gerechnet: "die gastrinbildenden G-Zellen die in der Corpusschleimhaut befindlichen ECL-Zellen, deren Funktion beim Menschen noch nicht geklärt ist; das trifft auch für die D_1-Zellen zu; die D-Zellen, welche das HCl-inhibierende Somatostatin bilden und schließlich die für die Produktion von Serotonin verantwortlichen EC-Zellen". Enerbäck und Hakanson u. Owman(53,54) konnten diese Annahme untermauern: "Sie konnten zeigen, daß nach Gabe von L-Dopa und 5-OH-Tryptophan/Dopamin und 5-OH-Tryptamin in der Magenmucosa akkumulierten". Daüber hinaus fand Häggendal(55) freies Dopamin im Magensaft. Aus diesen Untersuchungsergebnissen wurde geschlossen, daß der Gastrointestinaltrakt nicht nur in der Lage ist, biogene Amine zu bilden und zu speichern, sondern daß er auch an der Bereitstellung von Dopamin beteilgt ist. Hakanson(54,56) schränkt allerdings ein, daß das enterochromaffinzellähnliche Zellsystem des Magendarmtraktes keine Katecholamine und kein 5-OH-Tryptamin enthält, wenn es nicht exogen mit Vorstufen versorgt worden ist. Die Auffassung einer gemeinsammen ento- oder neuroektodermalen Stammzelle für alle APUD-Zellen wird von

Pearse(32,57,58) vertreten.Für die meisten APUD-Zellen ist ihre neuroektodermale bzw. endodermale, bei den Mastzellen mesodermale Herkunft geklärt. Offen ist die Herkunft der "Enterochromaffinelike cell"(ECL-Zellen) der Magenschleimhaut: "Deren Abstammung aus undifferenzierten Belegzellen haben Pentillä u. Hirbonen(59) beschrieben". Winckler(40) hält dies für wenig gesichert, da in der Zone der Belegzellproliferation keine ECL-Zellen zu finden sind. Die Einheitlichkeit der endokrinen Zellen oder "Hellen Zellen"(Feyerter,60) wird von Ratzenhofer(61) hervorgehoben. Er sieht in den argentaffinen Zellen, den argyrophilen Zellen, den oxyphilen Zellen und den Hellen Zellen phasenabhängige funktionelle Erscheinungsformen einer einzigen endokrinen Zellgattung. Ratzenhofer(61) brachte 1966 aufgrund seiner Forschungsergebnisse eine neue Arbeitshypothese in die Diskussion ein: "Es gibt nur eine Art von endokrinen(Hellen) Zellen, aber morphologisch sehr verschiedene Differenzierungs-und Sekretionsstadien". Außerdem schlug er den Sammelbegriff "E(endokrine)-Zelle" vor. Die weit verbreitete Familie endokriner Zellen der APUD-Reihe läßt sich mit dem Elektronenmikroskop weit sicherer differenzieren als mit dem Lichtmikroskop. Hakanson et al.(50, 62) wenden zur Darstellung des APUD-Zell-System die Glutaraldehydfixation für die argentaffinen und chromaffinen(Coupland,63) Zellen an.

Argentaffinität und Chromaffinität setzt reduzierende Substanzen, z.B. Indolamine oder Katecholamine, voraus. Bei der Formaldehydfixation zur Darstellung der "Enterochromaffine-like cells"(ECL-Zellen) sind keine cytoplasmatischen Reduktionsmittel erforderlich(Hakanson et al.,50,62). Die in der Mucosa des Gastrointestinaltraktes verstreut liegenden und an Kapillaren angrenzenden APUD-Zellen zeigen ultrastrukturell die Merkmale(Pearse et al.,34) anderer endokriner Zellen: Die Durchschnittsgröße der APUD-Zelle ist 100-200 mikrometer; wenig rauhes endoplasmatisches Retikulum(ER), viel glattes ER und viele freie Ribosomen, elektronenoptisch dichte Mitochondrien und Sekretgranula.

Forssmann u. Grube(44) haben gerade die Sekretgranula zur Identifizierung der APUD-Zellen benützt. Gemeinsamkeiten(Winckler,38) der spezifischen Sekretgranula aller APUD-Zellen sind:

a. Speicherung von Peptidhormonen.
b. Morphologisches Substrat der Argyrophilie und Argentaffinität der APUD-Zellen(Hakanson et al.,50,62).
c. Bindungsorte für biogene Amine an APUD-Zellen(Hakanson et al.,Tjälve, 65,65).
d. Morphologisches Substrat der Metachromasie und Vitalfärbung mit Neutralrot(Winckler,40).

Autoradiographisch(Leder u. Schmidt-Hieber,66) ließen sich durch C^{14}-Tyramin Staplungsorte nachweisen, die jenen von Katecholaminen entsprechen. Forssman et al.(43) konnten, ebenfalls autoradiographisch, Einbauorte für Katecholaminvorläufer nachweisen. Danach können Einbauorte der zu hydroxylierenden, indirekten Vorläufer und Einbauorte der biogenen Amine selbst unterschieden werden.

Für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit gibt es Hinweise dafür, daß Mastzellen(zu den APUD-Zellen zählend) Tyrosin hydroxylieren und zu 3,4-Dihydroxyphenylalanin decarboxylieren können. Green, Enerbäck u. Lundin(67,68) wiesen nach, daß auch Mucosamastzellen fähig sind, Monoamine zu akkumulieren und zu speichern, die sich von 5-Hydroxytryptophan und L-Dopa ableiten. Daß mit der Sekretion von Polypeptidhormonen aus Aminspeichern der APUD-Zellen zugleich biogene Amine freigesetzt werden, fand bisher kaum Beachtung. Hakanson(64) zeigte die große Ähnlichkeit des APUD-Zell-systems mit Feyerters(60) "parakrinen Zellen" und klassifizierte die "parakrinen Zellen" des Magens in enterochromaffine(argentaffine) Zellen als 5-HT-Speicher und in enterochromaffine Zellen mit formaldehydinduzierter Grün-Fluoreszenz als Dopa-Speicher.

Der Zusammenfassung mit der Säureproduktion wurde mit der Beobachtung von Fujita u. Kobayachi(69) gefunden: Sie haben eine Freisetzung von Granula aus den"D-like-cells" im Pylorus nach Säuregabe festgestellt. Diese Zellen, zum Schutz oder zur Adsorption von Stoffen mit Mikrovilli ausgestattet, geben Sekretgranula nur in die Blutbahn ab. Die Verteilung und die spezifische Leistung von enterochromaffinen und enterochromaffin-ähnlichen Zellen ist in der Magenregion einzelner Spezies sehr verschieden(Hakanson,64.,Aures u. Hakanson,46.,Enerbäck u. Häggendal,39). Die funktionelle Bedeutung dieser Zellen liegt vermut-

lich in der Regulation der Magensekretion durch Aminfreisetzung (Aures u. Hakanson,46). Außerdem fand Lorenz-Mayer et al.(70) konstante gleichsinnige logarythmische Beziehungen zwischen den säureproduzierenden Parietalzellorganen und der Säuresekretion einerseits und den argyrophilen G-Zellen, welche Teil des APUD-Zellsystems sind, andererseits. Immunosympathektomieresistente Nervenendigungen werden auf Gewebszellen zurückgeführt, die zum enterochromaffinen Zellsystem(APUD-Zellsystem) gehören(Sjöqvist, 71). Immunosympathektomie wirkt sich hinsichtlich der Noradrenalinaufnahme kaum oder gar nicht am Darmtrakt aus, ganz im Gegensatz zum Herzen, zur Lunge oder zur Glandula submaxillaris.

C. Beziehungen zwischen der Freisetzung aromatischer Aminosäuren im Magen und der gastralen Proteolyse.

Über die Wirkung aliphatischer Aminosäuren auf die gastrale Proteolyse hat Maiwald,L.(72) berichtet: Schon 1785 zeigte Spallanzani, daß Magensaft außerhalb des menschlichen Körpers Fleisch aufzulösen vermag. 1836 vermutet Schann als Ursache ein spezifisches Verdauungsenzym, das er Pepsin nannte. Danach wurde 1958 eine Magenprotease von Tang et al. aus dem Magensaft isoliert, 1959 kristallin dargestellt und nun Gastricsin genannt. Aus Schweinemägen wurden von Ryle u. Porter neben dem northropschen Pepsin zwei neue, sehr ähnliche Pepsine, Parapepsin I und II, isoliert. Durch neue Untersuchungs- und Trennmethoden, wie Säulenchromatografie, Agargel-, Immunelektrophorese, Ionenaustausch- und Säurentrennverfahren gegen verschiedene Gradienten, gelang es Hanley et al., drei neue Pepsine nachzuweisen. Seijffers fand deren vier, Kushner fünf, Lunseth sechs und Samloff sieben. Whitecross fand mit Hilfe der Gel- und Hochvoltelektrophorese zehn verschiedene, sechs stärkere und vier schwächere Proteasenaktivitäten in der Fundusmucosa. Leider ist bis jetzt die Bezeichnung der verschiedenen Pepsine und ihrer Vorstufen nicht einheitlich. Durch die zeitlich spätere Entdeckung von Whitecross ist die Beschreibung wieder unübersichtlicher geworden. Das Aktivitätsspektrum der einzelnen Pepsine reicht nach heutigem Wissen vom neutralen Millieu bis zu stark sauren pH-

Werten von 1,8. Dabei haben die verschiedenen Pepsine ihr ganz spezifisches pH-Optimum(Wernike,73).

Maiwalds neueste Befunde lassen die Feststellung einer ständigen Sekretion geringer Serumeiweißmengen in den Magen(74) und die Möglichkeit des Nachweises kleinster Konzentrationen essentieller aromatischer Aminosäuren auch im Ruhezustand des Organs funktionell bedeutsam erscheinen, nämlich im sinne einer gastralen "Sekretionsbremse" während der Ruhephase. Daß der histologische Befund und der Magenteil, dem die Schleimhaut zugehört, wesentlich die Geschwindigkeit der Wirkstoffbildung aus essentiellen aromatischen Aminosäuren beeinflussen, hat Baar gezeigt (75). Aufgrund dieser Befunde kann als überholt gelten, die gastrale Proteolyse als unbedeutendes Glied der Funktionskette zu betrachten, die dem Eiweißabbau dient(76). Die neuen Arbeitsergebnisse(proteolyseabhängige Säureproduktion) stellen die gastrale Proteolyse in einen weiteren funktionellen Zusammenhang mit der Magenschleimhautsekretion: Indem das Spaltprodukt L-Tyrosin von der Magenmucosa resorbiert und zu Noradrenalin umgesetzt wird, stellt die gastrale Proteolyse die Vorbedingung für das Gleichgewicht der cholinerg/ adrenerg gesteuerten Blutverteilung und der davon abhängigen Regulation der Magensekretion dar. Allgemein wirkt Noradrenalin direkt auf die sympathischen a-Rezeptoren und verursacht an der Magenmucosa durch Vasokonstriktion eine Hemmung der Magensaftsekretion, indem es die Magenschleimhautdurchblutung drosselt. Als Angriffspunkte der Noradrenalinwirkung und Blutfluß in der Magenmucosa werden neben den Mucosaarteriolen die AV-Schunts der Submucosa, die musculären Sphinkteren der Verbindungsarterien im Bereich der Muscularismucosae und die adventitialen Begleitmuskelfasern der Magengefäße genannt, ohne daß als gesichert angegeben werden kann, bis in welche Schleimhauttiefe als Proteolyse- und Resorptionsfolge die Noradrenalinneubildung erfolgt bzw. welche Strukturen als bevorzugter Einwirkungsort anzusehen sind.

Maiwalds(77) Untersuchungen haben neue Erkenntnisse ergeben: a. Die Proteolyse im Magen läuft in zwei Hauptphasen ab, von denen die erste der Abspaltung und Resorption aromatischer Aminosäuren(Tryptophan / Tyrosin) dient, die zweite der Nachlieferung von Peptiden., b. Dieser Zwei ist von dem Vorhan-

densein freier Salzsäure im Chymus abhängig. Die zeitlich an den Beginn der Proteolyse gestellte Abspaltung von aromatischen Aminosäuren liefert den experimentellen Beweis für die Vermutung von Craft u. et al.(78), daß die Albuminsynthese in der Leber eine vorverlegte Anlieferung von Tryptophan als Katalysator voraussetzt. Die Aromatenabspaltung und -resorption im Magen ist als notwendig Voraussetzung der gastralen Gastrinbildung zu deuten, wodurch aus Nahrungseiweiß entstandene, an essentiellen aromatischen Aminosäuren reiche kleine Peptide ähnlich sekretionswirksam werden wie auf humoralem Wege zugeführtes Pentagastrin. Die Regulation der Magensekretion wird durch zahlreiche fördernde und hemmende Reize beeinflußt. Üblicherweise unterscheidet man drei aufeinanderfolgende Phasen: a. Psychische(kephal) Phase., b. gastrale Phase., c. intestinale Phase. Die gastrale(antrale) Phase ist für Überlegungen besonders wichtig, weil sie in direkter Beziehung zur intragastralen Proteolyse steht. Die Gastrinfreisetzung steht offenbar in Zusammenhang zu dem Kontakt der antralen Magenschleimhaut mit Eiweißspaltprodukten. Bei Untersuchungen des gastralen Gastrinmechanismus war Uvnäs(1942) nicht in der Lage, am Katzenmagen in situ eine Magensaftsekretion durch Reizung des Vagus zu erzielen, wenn das Antrum pylori entfernt war. Er nahm an, daß die Vagusreizung über das Antrum wirksam würde, indem dort das sekretionswirksame Hormon Gastrin gebildet und auf dem Blutweg zu den Fundusdrüsen transportiert würde. Über Dehnung des Antrums durch Nahrung erbrachten Grossman u. et al.(79) den Beweis, daß die alleinige Dehnung des Antrums zur Stimulation der Säuresekretion am Fundus führt, auch wenn die nervale Verbindung zwischen Antrum und Fundus unterbrochen ist. Woodward u. et al.(80) wiesen am isolierten denervierten Antrumpouch die Freisetzung von Gastrin durch chemische Reize nach. Als Stimulantien wirken vor allem Alkohole und Aminosäuren. Nach Andersson(81) besitzen nur Glycin und Alanin die Fähigkeit, Gastrin freizusetzen, während längerkettige Aminosäuren kaum eine Wirkung zeigen. Grossman(82) sieht die Ursache der durch chemische Reizung ausgelösten Gastrinfreisetzung in kurzen intramuralen Reflexbögen, die von Oberflächenrezeptoren der Schleimhaut ausgehen. Die physiologische Hemmung der Gastrinfreisetzung erfolgt durch Ansäuerung des Antrums. Ob die

Ansäuerung des Duodenums zu einer Hemmung der gastralen Gastrinfreisetzung führt, kann noch nicht entschieden werden(83).

Erst die intragastrale Proteolyse schafft die Freisetzung von sekretionswirksamen Eiweißbruchstücken, nämlich Peptiden und Aminosäuren. Wenngleich die neuere Forschung sieben bis acht verschiedene Pepsine beschrieben hat(84), genügt für einen Überblick die Kenntnis von zwei proteolytischen Enzymen: Pepsin(pH-Optimum 1,9-2,5) u. Kathepsin mit einem pH-Optimum von 3,2 bis 3,5(85). Nach Borgström u. et al(86) soll die totale Spaltungsrate durch die Pepsine von in den Magen eingeführten Eiweiß nur 10 bis 15% betragen. Auf die von Buchs in einer seiner jüngsten Arbeiten vorgelegten Deutungsversuche dieses Problems im Zusammenhang mit der Bedeutung der Eiweißspaltprodukte und Aminosäuren soll im nächsten Abschnitt nochmals kurz eingegangen werden.

Bei der intragastralen Proteolyse treten tyrosinhaltige Spaltprodukte bereits im Magen auf. Merten u. Ratzer(87) haben gezeigt, daß in den ersten 20 min. der Hämoglobinspaltung über 80% des Tyrosins freigesetzt werden. Bramstedt(88) konnte bei Untersuchungen mit Magenmilch als Probetrunk zeigen, daß sich die Abspaltung nicht auf Tyrosin beschränkt. Während er im schwach sauren Bereich im Chymus eine Tryptophananspaltung nachweisen konnte, fand er im stark sauren Mageninhalt eine Histidinabspaltung, die praktisch mit der Tyrosinspaltung parallel lief. Wenngleich im Magen freie Aminosäuren vorliegen, so ist dies jedoch nicht zwingend auf eine Aufspaltung der eingebrachten Eiweißnahrung zurückzuführen. Ein gewisser Teil der im Magen vorliegenden Aminosäuren kann dem sogenannten endogenen Protein entstammen. so z.B. abgeschilferten Schleimhautzellen, vorhandenen Enzymproteinen usw.

Den Hauptteil der Proteolyseprodukte dürften jedoch die kleineren Peptide stellen. Nach den Untersuchungen von Maiwald(89) werden bei der Proteolyse im Magen gleich zu Beginn einer Mahlzeit tyrosin- und tryptophanhaltige Peptide abgespalten, bei mäßigem Säureüberschuß viel, bei großem Säureüberschüß wenig. Er deutet die Aromatenabspaltung und -resorption im Magen als notwendige Voraussetzung des gastralen Gastrinmechanismus. So sollen aus Nahrungseiweiß entstandene, an essentiellen Aminosäuren reiche kleine Peptide ähnlich sekretionswirksam werden wie auf humoralem Weg zugeführtes Pentagastrin. Aromatische Aminosäuren u.

kleine Peptide werden im Magen bei schwach saurer Reaktion aus Eiweiß abgespalten. Diese Aminosäuren und Peptide stimulieren über Gastrin die Sekretion von Magensaft, Pepsin und Salzsäure, und zwar am besten im schwach sauren Milieu.

a. Tryptophan und gastrale Proteolyse.

Ersparmer(90) berichtete über den hohen Gehalt an 5-Hydroxytryptaminin der EC-Zellen des Magen-Darmtrakts. Die Freisetzung von Serotonin führt zu einer Verminderung der Säuresekretion des Magens. Hakanson et al.(91) konnten dies bestätigen. Nach intraperitonealer Injektion von 5-Hydroxytryptamin kam es sowohl zu einer Volumenverringerung des Magensaftes als auch zu einem Absinken der Säure- und Pepsinkonzentration. Eine Stimulation der Säuresekretion mit Histamin oder Gastrin war weder bei simultaner Gabe zu Serotonin noch 60 min. nach 5-Hydroxytryptamininjektion möglich. Im Zusammenhang mit dem in der Anfangsphase der Verdauung beobachteten Konzentrationsabfall von Tryptophan und Tyrosin im Chymus bei gleichbleibender Gesamteiweißkonzentration (92) muß an eine Resorption des Tryptophans gedacht werden, das über eine umsetzung in den EC-Zellen sofort in die Regulation der Magensekretion eingreifen kann. Tryptophan konkurriert bei der Resorption mit Dopa wahrscheinlich um denselben Transportmechanismus(12). Sonneville vermutet eine direkte Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin durch Dopamin, da er mit Methysergid, einem 5-HT-Antagonisten, eine Kontraktion des Magenfundus nach Dopaminapplikation verhindern konnte(93). Neuere Untersuchungen an Ratten(94), bei denen die Wirkungen von 5-Hydroxytryptamin nach Gabe in einen Hirnventrikel mit der nach intraperitonealer Injektion verglichen wurde, ergaben, daß bei beiden Applikationsformen eine Verminderung der basalen Magensekretion erreicht wird, wobei die intraventrikuläre eine stärkere Wirkung hat. Im Vergleich zu Atropin war der inhibitorische Effekt zwar geringer, hielt aber länger an. Eine sowohl periphere als auch zentrale Beeinflussung der Magensekretion durch das Tryptophanstoffwechselprodukt 5-Hydroxytryptamin scheint wahrscheinlich.

b. Tyrosin und gastrale Proteolyse.

Die Beziehungen zwischen Durchblutung und Sekretion des Magens lassen sich pharmakologisch dadurch nachweisen, daß Katecholamine sowohl die Mucosadurchblutung als auch die Magensekretion hemmen (95,96,97). Weiter zeigen Perfusionsversuche, daß eine kontrollierte Zunahme der Durchblutung zu einem Anstieg der Sekretion führt(98). Einwände gegen eine Beziehung zwischen Mucosadurchblutung und Sekretion werden auf Grund zweier Befunde angeführt(99): Erstens sezerniert ein isolierter Mucosastreifen auf entsprechende Reize, z.B. Histamin- oder Pilocarpinapplikation(hierbei kann keine Aussage speziell über die Beziehung Durchblutung und Sekretion getroffen worden). Zweitens liegen pharmakologisch widersprüchlische Ergebnisse vor: Histamin und Acetylcholin sollen zur Abnahme der Durchblutung führen, Katecholamine sollen eine Steigerung der Durchblutung bewirken. Zur Überprüfung der Beziehungen zwischen Durchblutung und Sekretionsaktivität des Magens fordert (Jacobson,98), eine fortlaufende Messung der Mikrozirkulation in der Mucosa, da die Magensekretion mehr von der Mikrozirkulation der Mucosa als von der Durchblutung des Gesamtorganes abhängt(98, 100). Noradrenalingleichgültig, ob lokal oder systemisch appliziert-führt bei stromkonstanter Perfusionstechnik(zur Überprüfungvon Gefäßreaktionen ist es nicht gleichgültig, ob strom- oder druckkonstant perfundiert wird; siehe Bauereisen(101), zu einem Anstieg des Widerstandes in den Magengefäßen(98); mit dem abfall der Durchblutung des Gesamtorganes(Cumming et al.,102,103) geht eine Einschränkung der Mucosadurchblutung einher und gleichzeitig tritt eine Verminderung der Sekretionsrate auf(99, 104).

Reizung des N. Splanchnicus hat die gleiche Wirkung wie Noradrenalin(100,105): Splanchnicusreizung bewirkt Abfall der Aminopyrinclearance, das heißt Einschränkung der Mucosadurchblutung, und Abfall der Säuresekretion, die durch Vagusstimulierung oder Pentagastrin hervorgerufen war. Da nach Reed(105) diese Effekte nicht auf eine Nebennierenmarkstimulation zurückzuführen sind, zieht Holton(106) den Schluß, daß Noradrenalin von sympathischen Nervenendigungen bereitgestellt wird. Ob Noradrenalin direkt oder über Vasokontriktion eine Sekretionshemmung bewirkt, ist nicht entschieden. Die Beziehungen zwischen Durchblutung und Sekretion sind nach Holton(106) für die Experimente weniger eindeutig, in denen man die aminerge Wirkung des Adrenalins überprüft hat. Die

Ergebnisse vieler Autoren zeigen, daß die Adrenalindosis eine erhebliche Rolle bei der Durchblutung und Säuresekretion spielt. Hohe Dosen von Adrenalin(10 Mikrogram/Kg und min.) verhindern sowohl Säuresekretion wie auch die Durchblutung, niedrige Adrenalindosen(2 Mikrogramm/Kg min.) entfalten auf Durchblutung und Säuresekretion eine Stimulationswirkung. Nach Holton(106) gibt es mehrere Erklärungen für die nicht ganz einheitliche Adrenalinwirkung. Einmal wirkt Adrenalin sowohl auf Alpha- wie auch auf Beta-Rezeptoren. Zweitens ist der Sympathikotonus maßgebend, der vor der Adrenalinapplikation herrscht. Eine dritte Erklärung besteht in Eingriffen am Milzkreislauf, wodurch hämodynamisch eine Reihe von Veränderungen hervorgerufen werden soll.

Durch Benützung von Isoprenalin anstelle von Adrenalin kann die gleichzeitige Stimulierung von Alpha- und Beta-Rezeptoren vermieden werden. Sowohl die Histamin-induzierte Säuresekretion wie die Durchblutung der Mucosa können mit Isoprenalindosen, die größer als 1 Mikrogramm/Kg und min. sind, gesteigert werden(107). Beta-Rezeptoren-Blockade konnte nach Holton(106), Lin(108) und Misher(109) die Säuresekretion nicht eindeutig hemmen.

Isoprenalin(0,2 Mikrogramm/Kg und min.) verhindert die Pentagastrininduzierte Sekretion(107). Nach Holton(106) können als Hauptwirkungen der Katecholamine auf Sekretion und Durchblutung des Magens genannt werden:

(1). Primäre Inhibitionswirkung von Beta-Rezeptor-Agonisten auf die Säuresekretion. Die Wirkung ist bei Sekretionsstimulierung durch Gastrin größer als bei Stimulierung durch Histamin.
(2). Durch Konstriktion prä- und postkapillärer Widerstandsgefäße drosseln Alpha-Rezeptor-Agonisten die Mucosadurchblutung. Folge der Verminderung der Mucosadurchblutung ist eine Hemmwirkung auf die Säuresekretion.
(3). Stimulierende Wirkung der Beta-Rezeptor-Agonisten auf histamininduzierte Säuresekretion, vermutlich durch Erhöhung der Mucosadurchblutung hervorgerufen.
(4). Steigerung der Pepsinogensekretion durch Beta-Rezeptor-Agonisten.

III. UNTERSUCHUNGSVERFAHREN, BESTIMMUNGSMETHODEN, VERSUCHSTIERE.; ART DER AUSWERTUNG.

A. Anzahl, Gewicht, Alter der Ratten und Goldhamster, Tötungsart.

Die Magenschleimhaut wurde von 31 Tieren(22 Ratten, 9Goldhamstern) aufgearbeitet. Sie wurden in zwei Gruppen A und B unterteilt; die Gruppe A wurde noch einmal in zwei Gruppen nämlich physiologische Kochsalzlösunginkubierte(A-1-) und Ringerlösunginkubierte(A-2-), die aus 22 Ratten bestand, unterteilt. Die Gruppe B bestand aus Goldhamstern; hier wurde Ringerlösunginkubierte(B-1-) verwendet. Das Durchschnittsalter der Tiere betrug 18 Wochen, ihr Gewicht lag zwischen 450g und 580g. Es wurde auf die bequemere Möglichkeit des Einschläferns z.B. mit Chloroform verzichtet, um mögliche pharmakologische Veränderungen zu vermeiden.

B. Aufarbeitung des Gewebes.

Bei den toten Tieren wurde der Bauch eröffnet und der Magen entnommen. Da die Magenresektate zur pathologischen Begutachtung abgegeben werden mußten, stand jeweils nur ein Gewebesstreifen von geringster Breite und -je nach Präparatgrößewechselnder Länge zur Verfügung. Sämtliche Gewebesstreifen der frisch Magen- bzw. magenteilresektierten Tiere wurden sofort nach der Operation in eine als spül- und Nährlösung dienende Ringerlösung oder physiologische Kochsalzinkubiertelösung(jeweils 250 ml) inkubiert und so zur sich gleich anschließenden Aufarbeitung an den Arbeitsplatz gebracht. Vom Gewebesstreifen wurde die Magenmucosa mit Skalpell und Pinzette schonend abgetrennt. Histologische Schnitte aus Magenmucosa zeigen, daß bei der Schleimhautpräparation manchmal auch Teile der muskularis mucosae mit erfaßt wurden. Aus präparierten Mucosastreifen wurden nach Augenmaß gleich große Mucosapartikel geschnitten. Diese wurden gewogen(durchschnitt 0,5g) und in die vorbereiteten Lösungen inkubiert.

C. Inkubationslösungen und Methode.

Verwendete Lösungen und Bestandteile: Ringerlösung(Vergleichlösung), physiologische Kochsalzlösung für 10^{-4}molares Tyrosin (1≙0,0184g/L), 0,2 ml Essentiale* und 2,0 ml 48% Alkohol in leweils 20 ml der Lösungen bei 37°C für 20 min.

a. Gruppe A-1- .
Die Inkubation der gewogenen Mucosateile der Ratten erfolgte in jeweils 20 ml physiologische Kochsalzlösung bzw. 10^{-4}molarer L-Tyrosinlösung(A-1-a), 10^{-4}molarem L-Tyrosin mit 0,2 ml Essentialelösung(A-1-b) und 10^{-4}molarem L-Tyrosin mit 0,2 ml Essentiale und 2,0 ml 48% Alkohollösung(A-1-c) für 20 min bei einer Wassertemperatur von 37°C, und die Einstellung der Inkubationslösungen mit 0,1N bzw. 1N-HCl auf pH-6, pH-4 und pH-2.

b. Gruppe A-2- .
Die Inkubation der gewogenen Mucosateile der Ratten erfolgte in jeweils 20 ml Ringerlösung bzw. Vergleichringerlösung(A-2-a), 10^{-4}molarer L-Tyrosinlösung(A-2-b) und 10^{-4}molarem L-Tyrosin mit0,2 ml Essentialelösung(A-2-c) für 20 min bei einer Wassertemperatur 37°C und die Einstellung der Inkubationslösungen mit 0,1N bzw. 1N-HCl auf pH-6, pH-4 und pH-2.

c. Gruppe B-1- .
Die Inkubation der gewogenen Mucosateile der Goldhamster erfolgte in jeweils 20 ml Ringerlösung bzw. Vergleichringerlösung(B-1-a), 10^{-4}molarer L-Tyrosinlösung(B-1-b) und 10^{-4}molarem L-Tyrosin mit 0,2 ml Essentialelösung(B-1-c) für 20 min bei einer Wassertemperatur von 37°C und die Einstellung der Inkubationslösung mit 0,1N bzw. 1N-HCl auf pH-6, pH-4 und pH-2.

D. Aufbereitung.
Die weitere Verarbeitung der Mucosapartikel erfolgte in je 5 ml eisgekühlter 0,4N-$HClO_4$(≙43,5g/L, Perchlorsäure), welcher pro Liter 100mg EDTA und 10mg Ascorbinsäure zugesetzt waren.

*Essentiale.: Fa. A. Nattermann, Köln.

Nach Homogenisierung der Gewebesproben(Dauer 10 sec) in diesem Gemisch wurde der Homogenisierungsstab jedesmal mit 5 ml 0,4N-$HClO_4$von noch verbliebenen Gewebesfasern gereinigt(Nachspülen). Danach wurde insgesamt 10ml umfassende Homogenisat bei 4000 u/min 0^oC für 20 min zentrifugiert, und dann mit 5N-K_2CO_3(Kaliumcarbonatlösung) auf pH-6 gebracht und filtriert.

E. Chromatographie.

Die chromatographische Trennung erfolgte über Kunstharzsäulen, deren recovery 88% betrug. Die Säulen wurden für jede Benutzung mit 50 ml 1N-HCl(Salzsäure), welcher 0,01% EDTA zugesetzt war, und mit 50 ml 0,1N-Na_2HPO_4(Phosphatpuffer) regeneriert und so lange mit bidest. H_2O durchspült, bis pH-6 erreicht war. (Kunstharzsäulen: DOWEX 50w-X_4, 200-400 mesh; Säulenlänge 50$\pm$ 1,5 mm; Säulendurchmesser 4 mm)

(1) Auftragen von 7 ml Filtrat auf Chromatographiesäulen.
(2) Nachspülen mit 5 ml bidest.
(3) Elution mit insgesamt 12 ml 1N-HCl($\hat{=}$82,8 ml/L), welcher pro Liter + 10mg EDTA(0,01g)
+ 1 mg Ascorbinsäure(0,001g) enthielt.
Die ersten 4 ml verwerfen und die folgenden 8 ml als Endelaut auffangen.

F. Endbestimmung.

(1) Titration des 8 ml Eluatvolumens auf pH-6 mit 5N-KOH, dazu 50 ml 96% Eisessig.
(2) 4 ml des titrierten Eluates plus folgende Reagenzien:
0,1% $CuCl_2$(Kupfer-II-Chlorid)-Stammlösung verdünnt auf 1 : 50 $\hat{=}$0,2 ml zu 8 ml bidest, hiervon 0,1 ml zur Probe
0,375% $K_3[Fe(CN)_6]$ (Ferricyanid)-Stammlösung verdünnt auf 1 : 10 $\hat{=}$0,5 ml zu 8 ml bidest, hiervon 0,1 ml zur Probe
bis jetzt zusammen Oxidationzeit 4 min.
(3) Gemisch von 0,03 ml BAL
8 ml einer 5% Natriumsulfit-Stammlösung
8 ml einer 10N-NaOH-Stammlösung
Vom diesem Gemisch 0,5 ml zur Probe geben.
Oxidationzeit 5 min.

(4) Messung am Fluorimeter bei 400/515 nm, danach quantitativ fluorometrisch bei Wellenlängen von 400 bzw. 515 nm mit einem Spektral-Photo-Fluorometer(Carl Zeiss, PM QII mit zwei Monochromatoren M_4QIII)

Die Fluoreszenz sämtlicher oxydierter Eluat-Einzelproben wurde in Doppelbestimmungen gegen einen 10^{-9}molaren Noradrenalin-Standard und einen Leerwert, für den die 1N-HCl(Salzsäure)-Elutionslösung diente, gemessen. Die Methode wurde in Anlehnung an die Verfahren von HÄGGENDAL(110), ATACK u. MAGNUSSON(111) aufgebaut.

Standard:
29 ml 1N-HCl + 0,5 ml Arterenol(Ampulle)
davon: 100 µl auf 50 ml 1N-HCl
davon: 5 ml ebenso behandelt wie die Proben.
Standardproben: 100 µl der 10^{-4}Lsg. ad 50 ml Acetatpuffer(=1,0 ml Eisessig 96% in ca 30 ml A.dest.Titriert mit 5N-KOH bis pH-5,0) auf 50 ml A.dest.auffüllen.
BAL-Sulfit-Lsg. muß für jede Bestimmung wie folgt neu angesetzt werden: 4 ml(12S) Na_2SO_3 5% und 100 µl Bal werden geschüttelt = BAL-Sulfit
BAL-Sulfit + 8 ml 10N-NaOH werden geschüttelt = BAL-Sulfit-Lsg
Ex. 400/515 nm. Standard 100 µl Ampulle auf 1N-HCl 2 ml davon 20 µl ≙ 100 mg.

NORADRENALIN BESTIMMUNG

$NaPO_4$	Standard I + II	Reag. blank	Probe	Int. Standard
0,1M:NaH_2PO_4-Puffer pH-6,5	0,2	0,2	0,2	0,2
H_2O bidest	1,4	1,4	-	-
Standard NA (1 mg/ml)	0,02 (20ul)	-	-	0,02

Eluat-in 1N-HCl aufgefangen und mit 5N-K_2CO_3 Lsg. auf pH-6.5 gebracht (benötigt ca. 1,5ml).	-	-	1,4	1,4
0,0006% $CuCl_2$	0,1	0,1	0,1	0,1
Zeit 0,025 $K_3Fe(CN)_6$ nach jeweils 1,0 sec. pipettieren-max. 3 min.	0,1	0,1	0,1	0,1
Zeit BAL-Sulfit-Lsg.	0,6	0,6	0,6	0,6

IV. FRAGESTELLUNG.

A. Verändert sich die Noradrenalinbildung in der Magenmucosa

a. in Abhängigkeit von pH-Wert?
b. in Abhängigkeit von Phospholipid-Gabe?
c. in Abhängigkeit von Alkohol?

B. Hat die verwendete Versuchstiere-Spezies Einfluß auf das Ergebnis?

V. ERGEBNISSE.

Von 316 Proben(253 Proben aus Ratten, 63 Proben aus Goldhamstern) wurde die Magenschleimhaut aufgearbeitet. Sie wurden in zwei Gruppen A und B unterteilt; die Gruppe A wurde noch einmal in zwei Gruppen, nämlich in physiologischer Kochsalzlösunginkubierte(A-1-) und Ringerlösunginkubierte(A-2-) unterteilt(253 Proben). In der Gruppe B, die aus 63 Proben bestand, wurde nur ringerinkubierte Lösung(B-1-) verwendet.

Die Untersuchungen haben folgende Ergebnisse gebracht:

A. Ergebnisse aus Frage A.

A-1-) Der durchschnittliche natürliche Noradrenalingehalt nach Inkubation der gewogenen Rattenmagenmucosateile in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung(187 Proben)

-a) Die weitere Verarbeitung der Mucosateile erfolgte bei pH-6 (63 Proben), welche der Inkubationslösung zugesetzt waren. Hinsichtlich des natürlichen Noradrenalingehaltes ergeben sich folgende Werte:

L-Tyrosin	0,144 pcmol	21	(Zahl der Proben)
L-Tyrosin u. Essentiale	0,190 pcmol	21	
L-Tyrosin, Essentiale u. Alkohol	0,173 pcmol	21	

-b) Die weitere Verarbeitung der Mucosateile erfolgte bei pH-4 (59 Proben), welche der Inkubationslösung zugesetzt waren. Hinsichtlich des natürlichen Noradrenalingehaltes ergeben sich folgende Werte:

L-Tyrosin	0,124 pcmol	20 (Zahl der Proben)
L-Tyrosin u. Essentiale	0,137 pcmol	20
L-Tyrosin, Essentiale u. Alkohol	0,157 pcmol	19

-c) Die weitere Verarbeitung der Mucosateile erfolgte bei pH-2 (65 Proben), welche der Inkubationslösung zugesetzt waren. Hinsichtlich des natürlichen Noradrenalingehaltes ergeben sich folgende Werte:

L-Tyrosin	0,129 pcmol	22 (Zahl der Proben)
L-Tyrosin u. Essentiale	0,146 pcmol	21
L-Tyrosin, Essentiale u. Alkohol	0,137 pcmol	22

A-2-) Der durchschnittliche natürliche Noradrenalingehalt nach Inkubation der gewogenen Rattenmagenmucosateile in 20 ml Ringerlösung(66 Proben).

-a) Die weitere Verarbeitung der Mucosateile erfolgte bei pH-6 (24 Proben), welche der Inkubationslösung zugesetzt waren. Hinsichtlich des natürlichen Noradrenalingehaltes ergeben sich folgende Werte:

in Ringerlösung	0,144 pcmol	8 (Zahl der Proben)
L-Tyrosin	0,134 pcmol	8
L-Tyrosin u. Essentiale	0,141 pcmol	8

-b) Die weitere Verarbeitung der Mucosateile erfolgte bei pH-4 (24 Proben), welche der Inkubationslösung zugesetzt waren. Hinsichtlich des natürlichen Noradrenalingehaltes ergeben sich folgende Werte:

in Ringerlösung	0,154 pcmol	8 (Zahl der Proben)
L-Tyrosin	0,128 pcmol	8
L-Tyrosin u. Essentiale	0,150 pcmol	8

-c) Die weitere Verarbeitung der Mucosateile erfolgte bei pH-2 (18 Proben), welche der Inkubationslösung zugesetzt waren.

Hinsichtlich des natürlichen Noradrenalingehaltes ergeben sich folgende Werte:

in Ringerlösung	0,315 pcmol	6 (Zahl der Proben)
L-Tyrosin	0,325 pcmol	6
L-Tyrosin u. Essentiale	0,301 pcmol	6

B-1-) Der durchschnittliche natürliche Noradrenalingehalt nach Inkubation der gewogenen Goldhamstermagenmucosateile in 20 ml Ringerlösung(63 Proben).

-a) Die weitere Verarbeitung der Mucosateile erfolgte bei pH-6 (21 Proben), welche der Inkubationslösung zugesetzt waren. Hinsichtlich des natürlichen Noradrenalingehaltes ergeben sich folgende Werte:

in Ringerlösung	0,167 pcmol	8 (Zahl der Proben)
L-Tyrosin	0,141 pcmol	7
L-Tyrosin u. Essentiale	0,128 pcmol	6

-b) Die weitere Verarbeitung der Mucosateile erfolgte bei pH-4 (27 Proben), welche der Inkubationslösung zugesetzt waren. Hinsichtlich des natürlichen Noradrenalingehaltes ergeben sich folgende Werte:

in Ringerlösung	0,162 pcmol	9 (Zahl der Proben)
L-Tyrosin	0,174 pcmol	9
L-Tyrosin u. Essentiale	0,124 pcmol	9

-c) Die weitere Verarbeitung der Mucosateile erfolgte bei pH-2 (15 Proben), welche der Inkubationslösung zugesetzt waren. Hinsichtlich des natürlichen Noradrenalingehaltes ergeben sich folgende Werte:

in Ringerlösung	0,110 pcmol	5 (Zahl der Proben)
L-Tyrosin	0,131 pcmol	5
L-Tyrosin u. Essentiale	0,101 pcmol	5

B. Ergebnisse aus Frage B.

Die Ergebnisse der Chromatographie sind auf einigen für die Versuchstiere(Ratten und Goldhamstern) charakteristischen Tabell festgehalten:

a. Der natürliche Noradrenalingehalt der Mucosa von Ratten und Goldhamstermägen ist unterschiedlich.

Inkubationslösung:
20 ml Ringerlösung
10^{-4}molares L-Tyrosin
0,2 ml Essentiale*(Fa. A. Nattermann, Köln.)
2,0 ml 48% Alkohol
Einstellung der Inkubationslösung mit 0,1N bzw. 1N-HCl auf pH-6, pH-4 und pH-2.
Wassertemperatur von 37°C, Einstellungszeit 20 min.

pH-Wert	inkubierte Lösung	Noradrenalinkonzentration Ratten, Hamster(pcmol)			Zahl der Proben Ratten, Hamster	
	Ringer	0,144	0,167	pcmol	8	8
pH-6	Tyrosin	0,134	0,141	pcmol	8	7
	Tyrosin u. Essentiale	0,141	0,128	pcmol	8	6
	Ringer	0,154	0,162	pcmol	8	9
pH-4	Tyrosin	0,128	0,174	pcmol	8	9
	Tyrosin u. Essentiale	0,150	0,124	pcmol	8	9
	Ringer	0,315	0,110	pcmol	6	5
pH-2	Tyrosin	0,325	0,131	pcmol	6	5
	Tyrosin u. Essentiale	0,301	0,101	pcmol	6	5

b. Das angewandte Trennverfahren erbrachte für die Magenmucosa der Ratten größenordnungsmäßig etwa gleich hohe Noradrenalin-

konzentrationen pro Gramm Mucosa, wie sie unter Verwendung des gleichen Verfahrens im Goldhamstermagen in der inkubationslösung gefunden worden sind, aber die Verarbeitung der Mucosateile erfolgte bei pH-2, welcher inkubierte Lösung zugesetzt worden war. Hinsichtlich des natürlichen Noradrenalingehaltes ergeben sich folgende Werte:

pH-Wert	inkubierte Lösung	Noradrenalinkonzentration Ratten, Hamster(pcmol)			Zahl der Tiere Ratten, Hamster	
	Ringer	0,315	0,110	pcmol	6	5
2	Tyrosin	0,325	0,131	pcmol	6	5
	Tyrosin u. Essentiale	0,301	0,101	pcmol	6	5

Die Fähigkeit zur Noradrenalinneubildung ist bei beiden Versuchstieren nicht gleich, sondern bei pH-2 die Noradrenalinkonzentrationen pro Gramm Mucosa bei den Ratten mehr als doppelt so hoch ist.

c. Der natürliche Noradrenalingehalt ist bei Ratten in Ringerlösung bei pH-6 in L-Tyrosin mit Essentiale höher(0,141 pcmol) als bei Goldhamstern(0,128 pcmol), aber in Ringerlösung bei Goldhamstern höher(0,167 pcmol) als bei Ratten(0,144 pcmol) und in L-Tyrosin bei Goldhamstern auch höher(0,141 pcmol) als bei Ratten(o,134 pcmol).

d. Der natürliche Noradrenalingehalt ist bei Ratten in Ringerlösung bei pH-4 in L-Tyrosin mit Essentiale höher(0,150 pcmol) als bei Goldhamstern(0,124 pcmol), aber in Ringerlösung bei Goldhamstern höher(0,162 pcmol) als bei Ratten(0,154 pcmol) und in L-Tyrosin bei Goldhamstern auch höher(0,174 pcmol) als bei Ratten(0,128 pcmol).

C. Zusammenfassung der Ergebnisse und Bewertung.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte an der Mucosa des Ratten und des Goldhamstermagens die Syntheseleistung des APUD-Zell-System für Noradrenalin bei L-Tyrosinangebot untersucht werden. Zwischen den Magenmucosateilen der drei Versuchstiere Gruppen bestehen wesentliche Unterschiede. Die Untersuchungen haben folgende neue Erkenntnisse ergeben:

Die folgende Abbildung zeigt, daß die pH-Werte offenbar nur eine geringe Bedeutung haben für die Neubildung von Noradrenalin aus Tyrosin, auch wenn Tyrosin mit Essentiale gegeben wurde oder Tyrosin mit Essentiale und Alkohol. Bei pH-6 sind unter Essentiale und Essentiale mit Alkohol höher Werte der Noradrenalinbildung festzustellen, wenn sich Tyrosin in der Inkubationslösung befindet. Bei pH-4 ist ein ähnlicher Effekt festzustellen, allerdings nicht so deutlich wie bei pH-6. Bei pH-2 ist die einfache Tyrosingabe zur Inkubationslösung von geringerer Wirkung gegenüber dem Angebot von Tyrosin mit Essentiale bzw. Tyrosin mit Essentiale und Alkohol.

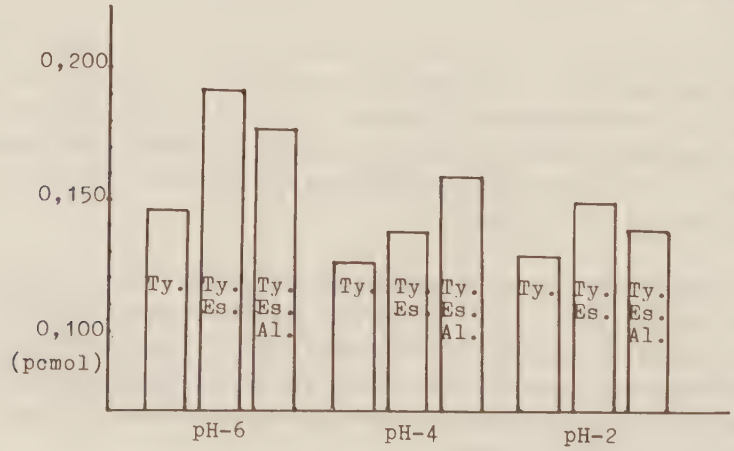


Abb.I; Inkubation des Rattenmagens bei pH-6, pH-4 und pH-2 unter Verwendung von 10^{-4}molarem Tyrosin, 10^{-4}molarem Tyrosin mit 0,2ml Essentiale und 10^{-4}molarem Tyrosin mit 0,2ml Essentiale und 2,0 ml 48% Alkohol.

Zusammenfassung von Abb.1; die Noradrenalinneubildung ist offenbar bei pH-6 Werte am besten möglich und wird durch die zusätzliche Gabe von Essentiale bzw. Essentiale und Alkohol noch gesteigert. Bei pH-6 ist die Noradrenalinneubildung aus Tyrosin am stärksten, während bei pH-4 und pH-2 nur eine geringe Wirkung zu erzielen ist. Dies gilt für physiologische Kochsalzlösung.

Ergebnisse aus Abb.II; In Abb.II ist die Wirkung für Tyrosin, Tyrosin mit Essentiale und Tyrosin mit Essentiale und Alkohol bei verschiedenen pH-Werten dagestellt. Wenn man die einzelnen Größenordnungen vergleicht, sieht man, daß die Unterschiede gegenüber den Werten von Abb.I nicht wesentlich differieren. Es handelt sich bei Abb.II um den Vergleich der pH- Wirkung bei alleiniger Tyrosingabe, bei Tyrosin mit Essentiale und Tyrosin mit Essentiale und Alkohol. Man kann aus den Säulengruppen gut erkennen, daß die Zugabe von Essentiale nur auf die Tyrosinbildung einen positiven Einfluß hat, während Alkoholzusatz zu Tyrosin mit Essentiale Wirkung auf die Noradrenalinneubildung hat. Die pH-Werte sind insofern von Bedeutung als sie eine wirkliche Veränderung der Noradrenalinneubildung eigentlich nicht erkennen lassen. Bei schwachen Säuren(pH-6) ist die Noradrenalinbildungen am niedrigsten bei niedrigen pH-Werten am höchsten.

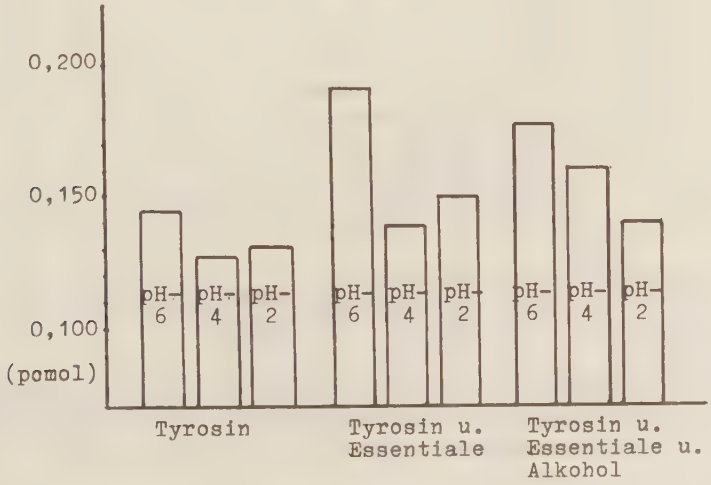


Abb.II; In physiologische Kochsalzlösung.

Die Abb.III zeigt den Versuch an Rattenmagenschleimhaut in Ringerlösung(Gegenüberstellung zu den Versuchen in Abb.I und Abb.II als Ergebnisse an Rattenmagenschleimhaut bei Inkubation in physiologischer Kochsalzlösung). Abb.III läßt erkennen, daß bei sauerer pH- Einstellung(pH-2) die höchsten Werte der Noradrenalin-Konzentration festzustellen sind, sowohl in Ringerlösung als auch bei Zugabe von Tyrosin mit Essentiale zu Ringerlösung. Die Werte bei Anhebung des pH- auf 4 bzw. 6 sind dem gegenüber deutlich geringer.

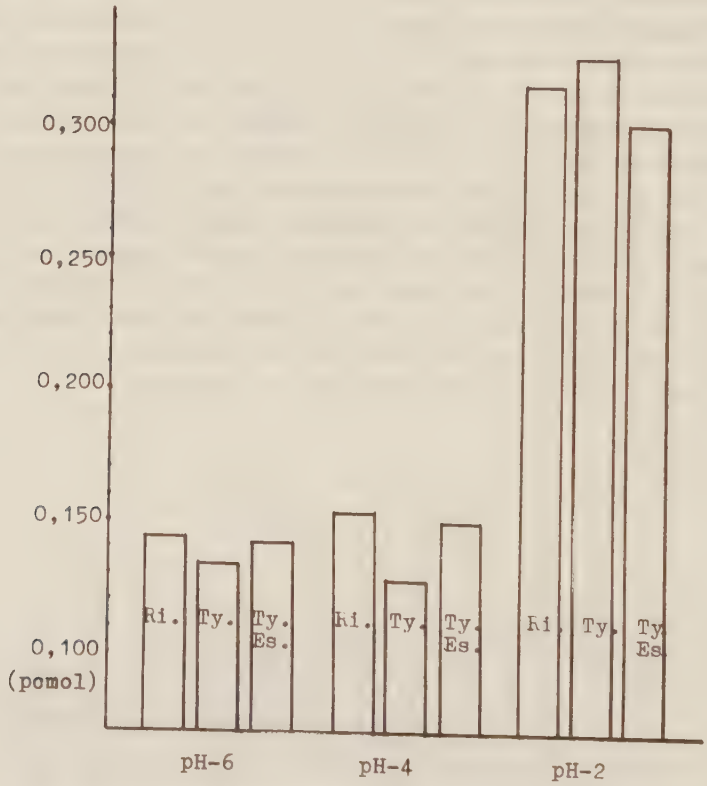


Abb.III; Inkubation des Rattenmagens bei pH-6, pH-4 und pH-2 unter Verwendung von Ringerlösung(Vergleichslösung), 10^{-4}molarem Tyrosin und 10^{-4}molarem Tyrosin mit 0,2 ml Essentiale.

Insgesamt zeigt damit Abb.III, daß unter Inkubation in Ringerlösung die Tyrosin-Konzentration am höchsten bleibt bei saueren pH-Werten, daß sie aber deutlich geringer wird bei pH-4 und pH-6. Der Zusatz von Essentiale vermag diesen Unterschied nicht zu ändern, auch der Tyrosinzusatz führt zu keiner verwertbaren Änderung der Noradrenalinkonzentration in der Ringerlösung. Dies bedeutet, daß offenbar unter Inkubation in Ringerlösung Tyrosin von außen angeboten überhaupt nicht zur Wirkung an der Magenschleimhaut kommt.

Zusammenfassung Abb.III zeigt, daß entgegen den Befunden in physiologischer Kochsalzlösung die Ringerlösung das Einkommen von Tyrosin nur begünstigt bei saueren pH-Werten, daß aber bei höheren pH-Werten, pH-4 und pH-6 unter Tyrosinzusatz die Noradrenalinkonzentration die geringsten Durchschnittswerte zeigt, verglichen mit den Ergebnissen der Noradrenalinkonzentration in RIngerlösung bzw. der Noradrenalinkonzentration bei Inkubation der Magenschleimhaut in Tyrosin mit Essentiale Ringerlösung. Daraus geht die besondere Wirkung verschiedener Lösungsmittel und ihre Bedeutung für die Noradrenalinkonzentration bei Umsetzungen von Tyrosin in der Mucosa hervor. Diese Bemerkung gilt für die Bedingung in Ringerlösung.

In Abb.IV sind die Ergebnisse von Abb.III in anderer Anordnung noch einmal dagestellt, um zu zeigen, wie stark der pH-Wert bei Inkubation der Magenschleimhautprobe in Ringerlösung auf die Noradrenalinkonzentration einwirkt. Die Abb. läßt erkennen, daß kaum Unterschiede in der durchschnittlichen Noradrenalinkonzentration zu finden sind, wenn auch Tyrosin der Ringerlösung zugesetzt ist, und daß die Zugabe von Essentiale und Tyrosin keineswegs bei saueren pH-Werten die Ergebnisse der Noradrenalinkonzentration verändert.

Außerdem geht aus der Abb. hervor, daß bei erhöhten pH-Werten, sowohl unter Zusatz von Essentiale wie auch unter Zusatz von Essentiale bzw. Tyrosin allein, keine Verbesserung der Noradrenalinkonzentration erreichbar ist, und daß die Ergebnisse sich praktisch nicht von der einfachen Inkubation der Magenschleimhautprobe in Ringerlösung unterscheiden.

Das heißt, nur bei saueren pH-Werten ist bei Inkubation in Ringerlösung eine erhöhte Noradrenalinkonzentration festzustellen; bei mittleren und höheren pH-Werten ist ein Austausch bzw. eine Aufnahme von Tyrosin durch die Schleimhaut nicht möglich, entsprechend auch keine Umsetzung zu Noradrenalin.

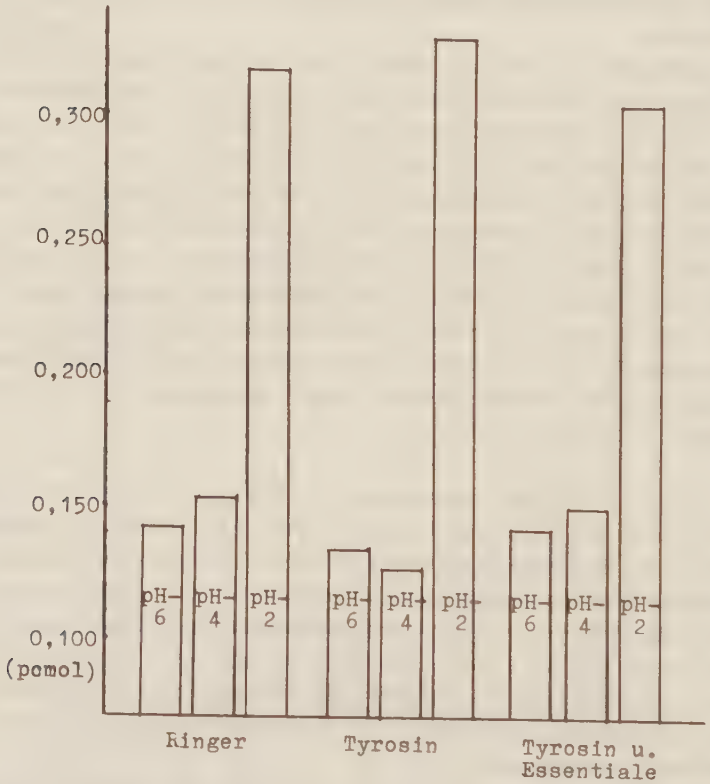


Abb.IV; In Ringerlösung.

Die Abb.V, der Versuch wiederholt mit Magenpräparaten von Goldhamstern, zeigt zunächst den Versuch in Ringerlösung, entsprechend den Versuchen in Abb.III und IV mit Rattenmägen.
Hier zeigt sich bei den Goldhamstern(Abb.V), daß der niedrige pH-Wert sich nicht ähnlich auswirkt wie es bei Rattenmägen fest-

gestellt wurde; die Vergleichskontrolle bei Angebot reiner Ringerlösung bzw. bei Tyrosingabe oder Tyrosin mit Essentialezusatz zur Ringerlösung läßt erkennen, daß in diesen Fall bei hohen pH-Werten die besten Noradrenalinkonzentrationen gemessen wurde, daß hingegen bei niedrigen pH-Werten die geringsten Noradrenalinkonzentrationen nachgewiesen werden konnten. Das Ergebnis ist genau umgekehrt wie zunähst in Abb.III bei Ratten festgestellt.

Außerdem läßt das Ergebnis erkennen, daß bei Goldhamstern unter Essentialezusatz zu Tyrosin die Noradrenalinkonzentration negativ beeinflußt wurde, während der Tyrosinzusatz allein bei mittleren und höheren pH-Werten zu einem etwas höheren durchschnittlichen Noradrenalingehalt der Lösungen beigetragen hat.

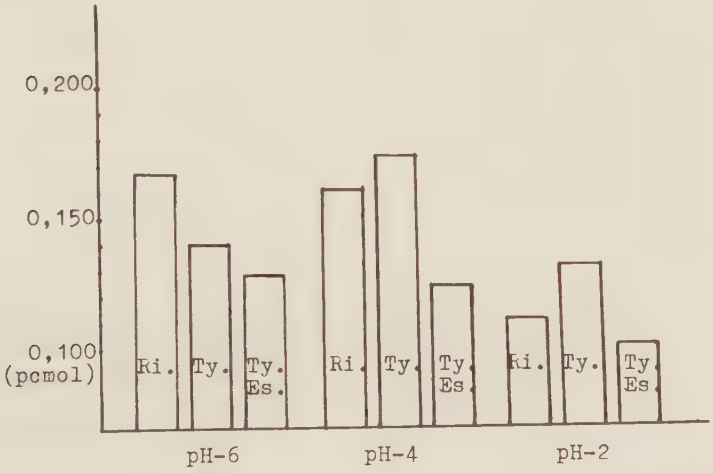


Abb.V; Inkubation des Goldhamstermagens bei pH-6, pH-4 und pH-2 unter Verwendung von Vergleichsringerlösung, 10^{-4}molarem Tyrosin und 10^{-4}molarem Tyrosin mit 0,2 ml Essentiale.

Der wichtigste Befund aber aus Abb.V ist, daß sich die pH-abhängigen Konzentration umgekehrt dastellen, wenn man vergleicht mit den Versuchen wie sie mit Rattenmägen durchgeführt worden sind.

In Abb. VI ist das Ergebnis bezogen auf den Zusatz von Tyrosin und Tyrosin mit Essentiale noch einmal zusammengefaßt. Aus dieser Abb. geht am deutlichsten hervor, daß Essentialezusatz die Tyrosinumsetzung in Noradrenalin geradezu hemmt, weil, wie die Abb. zeigt, unter Essentialzusatz die geringsten durchschnittlichenkonzentrationen bei sämtlichen pH-Werten nachzuweisen waren. Tyrosingabe allein bewirkt bei mittleren pH-Werten eine leichte Erhöhung der Noradrenalinkonzentration, die allerdings bei höheren pH-Werten und bei niedrigen pH-Werten nicht festzustellen ist.

Diese Konzentration ist aber auch nur um ein Geringes mehr als sie bei der Verwendung reiner Ringerlösung schon gemessen werden konnte, und zwar in bei hohen und auch bei niedrigen pH-Werten.

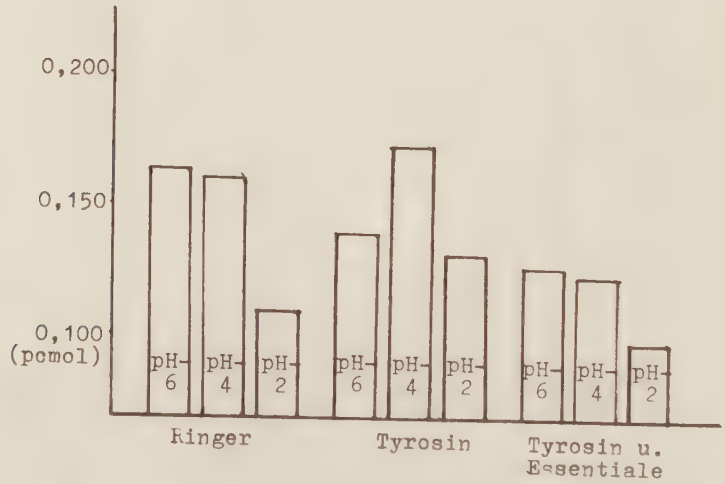


Abb.VI; In Ringerlösung.

Faßt man das Ergebnis der gesamten Untersuchung zusammen, ist festzustellen.

a.Ein deutlicher Unterschied für die Noradrenalinkonzentration in der Inkubationslösung bzw. nach Extraktion der Schleimhautprobe je nachdem, welches Lösungsmittel verwendet worden ist. Unter Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung sind die Ergebnisse zweifellos besser bei höheren pH-Werten als bei der

Verwendung von Ringerlösung. Bei der Verwendung von Ringerlösung sind bei niedrigen pH-Werten die höchsten Konzentrationen an Noradrenalin zu finden.

b.Der Zusatz von Tyrosin bzw. Tyrosin mit Essentiale hat Bedeutung für die Noradrenalinkonzentrationen im Extrakt, jedoch nur bei Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung als Lösungsmittel. Bei Verwendung von Ringerlösung als Lösungsmittel ist dieser Zusatz nur bei niedrigen pH-Werten wirksam, wobei jedoch die Zunahme gegenüber dem Noradrenalingehalt des reinen Gewebes ohne Tyrosin bzw. Tyrosin mit Essentiale Zugabe sich kaum unterscheidet.

c.Die Ergebnisse fallen verschieden aus, wenn andere Versuchstiere verwendet wurden. Aus den Untersuchungen geht eindeutig hervor, daß Ratten eine andere Wirkung der Tyrosin-bzw. Tyrosin mit Essentiale-Inkubation an ihrer Magenschleimhaut erkennen lassen. Vergleichen mit der Untersuchung an Goldhamstermagenpräparaten werden bei Ratten bei niedrigen pH-Werten die höchsten Noradrenalinkonzentrationen gefunden, bei Verwendung von Goldhamstermägen hat man die höchsten allerdings nicht so hohen Noradrenalinwerte bei hohem pH-Wert. Aus dieser Gegenüberstellung geht die Bedeutung der Spezies für solche Versuche hervor.

d.Der Zusatz von Essentiale(ist gleich essentielle Phospholipide) vermag, die Noradrenalinneubildung aus Tyrosin nur unwesentlich zu verändern, soweit überhaupt Tyrosin von der Magenschleimhaut aufgenommen worden ist. Eine auffallend starke Veränderung durch Zugabe von Essentiale ist nicht festzustellen gewesen. Die wichtigste Änderung wurde erzielt durch die pH-Änderung. Sie ist von größerer Wirkung als der Zusatz essentieller Phospholipide zu Tyrosin bei Inkubation der Aminosäure mit der Magenschleimhautprobe.

§. Bewertung.

a. Versuchstiere.: Ratten

pH-Wert	Zusatz zur physiologische Kochsalzlösung	Noradrenalin-konzentration (pcmol-mittel-werte)	Zahl der Ver-suchstiere
pH-6	Ty.	0,144 pcmol	21
	Ty., Ess.	0,190 pcmol	21
	Ty., Ess., Al.	0,173 pcmol	21
pH-4	Ty.	0,124 pcmol	20
	Ty., Ess.	0,137 pcmol	20
	Ty., Ess., Al.	0,157 pcmol	19
pH-2	Ty.	0,129 pcmol	22
	Ty., Ess.	0,146 pcmol	21
	Ty., Ess., Al.	0,137 pcmol	22

b. Versuchstiere.: Ratten und Goldhamstern

pH-Wert	Zusatz zur Ringerlösung	Noradrenalin-konzentration Ra.,	Ha.	Zahl der Ver-suchstiere Ra.,	Ha.
pH-6	Ri.	0,144	0,167	8	8
	Ty.	0,134	0,141	8	7
	Ty., Ess.	0,141	0,128	8	6
pH-4	Ri.	0,154	0,162	8	9
	Ty.	0,128	0,174	8	9
	Ty., Ess.	0,150	0,124	8	9
pH-2	hi.	0,315	0,110	6	5
	Ty.	0,325	0,131	6	5
	Ty., Ess.	0,301	0,101	6	5

VI. DISKUSSION.

A. Diskussion der Methode

Es ist darauf hinzuweisen, daß die Entnahme der Proben, nämlich der Gewebsstreifen der Magenschleimhaut aus Ratten- und Goldhamstermägen, die Titration der Säurewerte, die Chromatografie auf DOWEX Säulen und die fluorometrische Bestimmung stets durch die gleiche Mitarbeiterin vorgenommen worden ist. Dadurch ist der praktische und technische Fehler auf ein Minimum reduziert worden. Auch gab es keine technischen Schwierigkeiten soweit nicht die Schwierigkeit der kleinen Substanzmenge bestanden hat, die jedoch für sämtliche Untersuchungen als gleich anzusetzen ist. Bei der experimentellen Manipulation kleiner Substanzmengen ist davon auszugehen, daß eine große Fehlerbreite besteht. Auch das vorliegende Verfahren hat zweifellos eine entsprechende Fehlerbreite. Dadurch, daß die einzelnen Gruppen nach dem gleichen Verfahren und mit der gleichen Fehlerbreite untersucht worden sind, können jedoch die Mittelwerte gut unterschieden werden und zu einem Vergleich herangezogen werden. Ziel des Verfahrens war,

a. die Schleimhautproben verschiedener Spezies zu verwenden (Ratten bzw. Goldhamster)
b. die Inkubation und ihre Wirkung bei Verwendung verschiedener Inkubationslösung(physiologischer Kochsalzlösung bzw. Ringerlösung) zu prüfen,
c. Unter verschiedenen pH-Werten die Aufnahme von Tyrosin durch die Magenschleimhaut zu prüfen und ihre Überführung in Noradrenalin.

Außerdem sollte gezeigt werden, ob Phospholipide, welche eine sonst fördernde Wirkung für Transportmechanismen an Zellmembranen haben auf die Noradrenalinneubildung der Magenmucosa bei Ratten bzw. Goldhamstern einen Einfluß haben. Da Alkohol ein Zellgift bedeutet, wurde versucht, auch unter der Zugabe von Alkohol mit Essentiale zu prüfen und eine Aussage zu machen, ob Phospholipide die toxische bzw. transportverlangsamende Wirkung des Alkohols an Mucosazellen beeinflussen können.

Nachdem sämtliche Untersuchungen unter gleicher Bedingung vorgenommen worden sind, kann davon ausgegangen werden, daß wenigstens die Mittelwerte vergleichbar sind und deshalb eine Aussage aus den Mittelwerten zu den gestellten Fragen möglich ist. Aus anderen Arbeiten geht hervor, daß die gewählten Bestimmungsmethoden eine ausreichende Empfindlichkeit besitzen um bei Messung brauchbares Zahlenmaterial zu liefern.

B. Diskussion der Ergebnisse

Zunächst ergab sich, daß ein deutlicher Unterschied für die Noradrenalinkonzentration in der Inkubationslösung bzw. nach Extraktion der Schleimhautprobe nachzuweisen ist, je nach dem welches Lösungsmittel verwendet wurde. Bei Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung sind die Ergebnisse zweifellos besser und bei höheren pH-Werten günstiger ausgefallen als bei Verwendung von Ringerlösung. Wenn Ringerlösung verwendet worden ist, sind bei niedrigen pH-Werten die höchsten Konzentrationen an Noradrenalin durchschnittlich gemessen worden. Überraschend war die Feststellung, daß der Zusatz von Tyrosin bzw. Tyrosin mit Essentiale nur Bedeutung hat bei Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung als Lösungsmittel. Bei Verwendung von Ringerlösung als Lösungsmittel ist dieser Zusatz nur bei niedrigen pH-Werten wirksam gewesen, wobei durch die Zunahme des Noradrenalingehaltes gegenüber der Zunahme des in Extrakten aus reinen Gewebsproben ohne L-Tyrosin bzw. L-Tyrosin-Essentialezusatz kaum auffallend war.
Wenn man diesen Befund zunächst diskutiert, ist er nicht ohne weiteres mit den Vorstellungen zu vereinbaren, die bezüglich der Tyrosinumsetzung an der Magenschleimhaut aufgrund der Untersuchungen von PEARSE bzw. WINCKLER(38) bestehen. Man würde sich vorstellen, daß die Aufnahme von Tyrosin bei gleichbleibenden APUD-Zell-Bedingungen eine etwa vergleichbare sein müßte. Die vorliegende Untersuchung zeigt jedoch eine Abhängigkeit, erstens von der Qualität des Lösungsmittels, zum anderen von beigegebenen Stoffen wie Essentiale, d.h. Phospholipiden, wobei sich gerade diese beigegebenen Stoffe in ihrer Wirkung je nach pH-Wert und nach Lösungsmittel deutlich unterscheiden.

Die Frage muß offengelassen werden, ob der unterschiedliche Noradrenalingehalt bzw. die verschiedene Noradrenalinneubildung mit einer Verlangsamung der Aktivität der in den Proben enthaltenen APUD-Zellen in Beziehung steht oder mit einer Bremsung des Enzymsystems vor allem der sehr wichtigen ß-Hydroxylase bedingt durch die verschiedene Lösungsmittelzusammensetzung bzw. das Angebot an Phospholipiden. In Anbetracht der Arbeiten von GREEN(67), ENERBÄCK u. LUNDIN(68) ist auch anzunehmen, daß auch Mucosamastzellen an diesem Vorgang beteiligt sind, da sie in der Lage sind, Monoamine zu akkumulierren und zu speichern, so daß auch deren Aktivität in das genannte Problem eingehen kann. Auch die 2. Tatsache kann nicht sicher erklärt werden, nämlich, daß in physiologischer Kochsalzlösung bei verhältnismäßig hohem pH unter Verwendung von Ringerlösung dagegen bei niedrigen pH-Werten die Noradrenalinneubildung eine begünstigte offenbar ist. Ausgehend von der Zusammensetzung der Lösungen ist zu vermuten, daß der Elektrolytgehalt speziell der Ringerlösung auch die Aktivitäten der Umsetzung bzw. die Aufnahme von Tyrosin durch die Schleimhaut verändert, so daß die beiden Komponenten in Gegenwart verschiedener Wasserstoffionenkonzentrationen auch verschiedene Aktivität entwickeln. Letzten Endes ist eine Schwierigkeit gegeben durch die unterschiedlichen Ergebnisse bei den beiden Tierspezies. Ratten haben offenbar eine andere Fähigkeit das angebotene Tyrosin aufzunehmen als Goldhamster. Wodurch diese Unterschiede sich erklären lassen, ist ebenfalls nicht vollkommen darzustellen. Zunächst wäre darauf hinzuweisen, daß der Rattenmagen nach Angabe deutlich mehr Säure produziert, so daß unter einer anderen pH-Bedingung an der Schleimhautoberfläche auch die Einwirkung der Lösungen erfolgt. Das Gesamtproblem ist jedoch zu komplex, als daß angenommen werden kann, daß darin die entschiedende Erklärung für das Phänomen liegt; wahrscheinlich sind noch andere Mechanismen beteiligt, die jedoch aufgrund der Versuchsanordnung nicht zu erfassen sind, bzw. nicht berücksichtigt werden konnten. Allerdings haben verschiedene Untersucher(HAKANSON,64., AURES u. HAKANSON,46., ENERBÄCK u. HÄGGENDAL,39) bereits darauf hingewiesen, daß die Verteilung und die spezifische Leistung von enterochromaffinen und enterochromaffin- ähnlichen Zellen in der Magenregion einzelner Spezies sehr verschieden sein kann. Dies wäre

dann wohl die eindeutigste Erklärung für das Phänomen, daß bei Ratten und Goldhamstern unterschiedliche Tendenzen zur Noradrenalinneubildung gefunden worden sind. Nur in einem Punkt kann das Ergebnis präzisiert werden:
Der Zusatz von Essentiale, d.h. von essentiellen Phospholipiden vermag die Noradrenalinneubildung aus Tyrosin nur unwesentlich zu verändern, gleich welche Spezies als Magenschleimhaut liefernd verwendet wurde und auch unabhängig der wesentlichen Bedingung d.h. von dem verwendeten Lösungsmittel.

Eine auffallend starke Veränderung durch Zugabe von Essentiale konnte in keinem Versuch nachgewiesen werden. Soweit überhaupt eine Schwankung der Mittelwerte festgestellt werden konnte, ist sie überhaupt nicht zu vergleichen mit der Wirkung, welche die pH-Anderung erzielen ließ, d.h.: der Zusatz essentieller Phospholipide mit Tyrosin zu der Inkubationslösung hat keine Wirkung auf die Noradrenalinneubildung bzw. Tyrosinaufnahme, er ist auch nicht in der Lage bei Alkoholzusatz die Wirkung des Alkohols entscheidend zu verändern, die pH-Änderung ist dem Zusatz essentieller Phospholipide deutlich überlegen in der Wirkung auf den Noradrenalingehalt der Scheimhautproben.

C. Bedeutung des Ergebnisses

Faßt man das Gesamtergebnis zusammen, läßt sich ableiten, daß für entsprechende Untersuchungen sehr wesentlich ist, in welchem Lösungsmittel eine Inkubation von Schleimhautproben vorgenommen wird. Des weiteren ist notwendig, auf die Spezies hinzuweisen, mit der entsprechende Versuche gemacht werden bzw. gemacht worden sind, denn unter Einhaltung einer bestimmten Spezies ist auch dann eine Wirkung zu objektivieren bzw. als vergleichbar anzusetzen. Als Punkt 3 muß man hervorheben, daß offenbar die pH-Werte eine wesentliche Bedeutung für das Ergebnis von Inkubationsversuchen haben. Eine entsprechende konstante pH-Einstellung scheint deshalb notwendig, um die übrigen Bedingungen, falls erwünscht, variieren zu können bzw. durch die Konstanz des pH-Wertes auf eine Wirkung veränderter Bedingungen schließen zu können.

Weitere Versuche werden ergeben müssen, ob auch andere aromatische Aminosäuren, beispielsweise Tryptophan und Histidin, in ähnlicher Abhängigkeit von Inkubationslösung, pH-Wert und Tierspezies stehen. Dies gilt besonders dann, wenn alle 3 Aminosäuren gleichzeitig der Schleimhaut angeboten und die spezifische Zunahme biogener Amine in entsprechenden Extrakten geprüft werden soll.

VII. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG.

In einer Untersuchung an 31(22 Ratten., 9 Goldhamstern) Tieren wurde geprüft, in welchem Zusammenhang die essentielle Phospholipid-Aktivität der Magenschleimhaut zur Proteasenwirkung steht. Es konnte gezeigt werden, daß auch Magenschleimhaut von Ratten und Goldhamstern zur aktiven Tyrosin-Aufnahme und zur Umsetzung dieser Aminosäure zu Noradrenalin befähigt ist.

Die Gegenüberstellung der Befunde aus physiologischer Kochsalzlösung und Ringerlösung ergab, daß die Bereitschaft zu Noradrenalinneubildung in der Magenschleimhaut verschieden ist und bei Auswertung der durchschnittlichen Werte der inkubierten Lösungen Unterschiede zeigt.

Die Konsequenzen des Ergebnisses und seine Bedeutung für die Vorstellung der Regulationsmechanismen der Magenfunktion werden diskutiert.

-Ende-

LITERATURVERZEICHNIS.

1) KARLSON,P.:

Lehrbuch der Biochemie.
Thieme Verlag, Stuttgart 1977,24.

2) PICHOTKA,J.:

Stoffwechsel der Organismen.
Lehrbuch der Physiologie. Hg. Keidel, W.D.
Thieme Verlag, Stuttgart 1975, 7/28.

3) LEUTHART,F.:

Lehrbuch der physiologischen Chemie.
Walter de Gruyter u. Co. Verlag, Berlin 1963, 398.

4) BUDDECKE,E.:

Grundriß der Biochemie.
Walter de Gruyter u. Co. Verlag, Berlin 1977, 80

5) LABHARDT,A.,HEIDINGER,CHR.,MÜLLER,J.,OELZ,O.:

Gewebehormone.
In Klinik der inneren Sekretion. Hg. LABHARDT,A. Spring
Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1978, 919.

6) BRAMSTEDT,F.:

Zur vergleichenden Biochemie der Eiweißverdauung unter
besonderer Berücksichtigung des Kathepsins.
Habilitationsschrift, Med Fakultät, Universität Hamburg
(1952).

7) BEEKEN,W.L.:

Serum Tryptophan in Crohn´s diesease.
Scan. J. Gastroent. 11(1976), 735.

8) STURM,A.:

Grundbegriffe der Inneren Medizin und Neurologie.
Fischer Verlag, Stuttgart 1968, 510.

9) GOPALAN,C.,JAYA RAO,K.S.:

Pellagra and amino acid imbalance.
Vitam. and Horm. 33(1975), 505.

10) TOMATIS,H.:

Therapeutische Erfahrungen mit dem Antazidum Gelusil
liquid fertig-flüssig.
-Therapiewoche 13(1974), 1431.

11) CHADWICK,D.,HARRIS,R.,JENNER,P.:

Manipulation of brain serotonin in the treatment of myoc-
lonus.
Lancet 2/7931(1975), 434.

12) WEITBRECHT,W.U.,WEIGEL,K.:

Der Einfluß von L-Tryptophan auf die L-Dopa-Resorption.
Dtsch. med. Wschr. 101(1976), 20.

13) TAKAHASCHI,S.,KONDO,H.,KATO.:

Effect of 1-5-hydroxytryptophan on brain monamine metabolism an evaluation of its clinical effect in depressed patients.
J. Psychiat. Res. 12(1975), 177.

14) TISSOT,R.:

The common pathophysiology of monoaminergic psychoses a new hypothesis.
Neuropsycholbiology 1(1975) 243.

15) BUDDECKE,E.:

Grundriß der Biochemie.
Walter de Gruyter & Co., Berlin 1971.

16) FORTH,W.,HENSCHLER,O.,RUMMEL,W.:

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut, Mannheim-Wien-Zürich, 1975.

17) SIEGENTHALER,W.:

Klinische Pathophysiologie.
Thieme Verlag, Stuttgart,1973.

18) RAPOPORT,S.:

Medizinische Biochemie
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 1969.

19) KARLSON,P.:

Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1972

20) LINGENS,F.:

Die Biosynthese aromatischer Aminosäuren und deren Regulation.
Angew. Chem. 80: 384(1968).

21) EDER,M.,GEDIGK,P.:

Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
Spring-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1974.

22) BLASCHKO,H.,MUSCHOLL,E.:

Catecholamines
Spring-Verlag, Berlin 1972.

23) HAUSCHILD,W.:

Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.
VEB, G. Thieme. Leipzig, 1973.

24) MEISTER,A.:

Biochemistry of the Amino acids
Vol. 1, 11 Academic Press, New York, 1965.

25) SANDLER,M.:

Biosynthesis and metabolism of the catecholamines.
Schweiz. med. Wschr. 100 : 526(1970)

26) HINSBERG,K.,LANG,K.:

Medizinische Chemie für den klinischen und theoretischen Gebrauch.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien,1957.

27) WILLIBALD,P.:

Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen.
Walter de Gruyter. Berlin-New York 1975

28) WOLFGANG,F.,DIETRICH,H.,WALTER,R.:

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut Mannheim-Wien-Zurich
B.I.-Wissenschaftsverlag 1975. 143.

29) CLAUS-JÜRGEN ESTLER.:

Pharmakologie für Zahnmediziner.
Pharmakologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg
F.K. Schattauer Vrrlag. Stuttgart-New York. 1974. 150

30) HEIDENHEIN.:

Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen.
Arch. mikr. 6(1870) 368.

31) FEYRTER,F.:

Über diffuse endokrine epitheliale Organe.
J.A. Barth, Leipzig 1938.

32) PEARSE,A.G.E.:

5-Hydroxytryptophan uptake by dog thyreoid 'C'cell and its possible significance in polypeptide hormon production.
Nature(Lond) 211(1966) 598.

33) PEARSE,A.G.E.:

Common cytochemical and ulturalstructural characteristics of cells producing polypeptide hormones(the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial 'C'cells and calcitonin.
Proc. Roy. Soc. B 170(1968) 71.

34) PEARSE,A.G.E.:

The gut as an endocrine organ. In: Intestinal adaption. R.H. Dowling, E.O. Riecken(eds). 21(1974) Schattauer Verlag, Atuttgart 1974.

35) FALCK,B.,HELLMAN,B.:

Evidence for the presence of biogenic aminic in the Pancreatic islets.
Experimentia 19: 139-140(1963).

36) OWMAN, Ch.,SUNDLER, R.:

Indole metabolism in thyroid 'C' cells of the mouse: effects of thyreocalcitonin and thiouracil.
In: Calcitonin, ed. S. Taylor.
Heinemann medical books, London 1968.

37) ERSPAMER, V.,ASERO, B.:

Identification of enteramine, specific hormone of enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamin.
Nature 169(1952) 800.

38) WINCKLER, J.:

Biogene Amine in Polypeptidhormon-bildenden Zellen(APUD-Zellen(Pearse)).
Klin. Wschr. 54(1976) 49.

39) ENERBÄCK, L.,HÄGGENDAL, L.:

Uptake and storage of catecholamines in mucosal mast cells of the rat.
J. Histoch. and Cytochem. 18(1970) 803.

40) WINCKLER, J.:

Vitalfärbung von Lysosomen und anderen Zell-organellen der Ratte mit Neutralrot.
Prog. Histoch. Vol. 6: Nr.3(1974) 1.

41) WINCKLER, J.:

Zur Identifizierung von C-Zellen in der Schildrüse von Ratten.
Verh. Anat. Ges. 69(1975) 691.

42) STJÄRNE, L.:

The synthesis, uptake and storage of catecholamines in the adrenal medull. The effect of drugs.
In: H. Blaschko, E. Muscholl(eds), Catecholamines(1972) 231. Spring Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1972.

43) FORSSMANN,W.G.,WACKER, Ph.,DALDRUP, J.:

Ultrastruktuelle Autoradiographie zum stoffwechsel der biogenen Amine im Magen-Darm-Trakt und in anderen Organen.
Anat. Anz. 128, Heft.10.1971.

44) FORSSMANN,W.G.,GRUBE, D.:

Morphology and autoradiography of hormone producing cells in the gastrointestinal tract.
In: Endocrinology Proc.IV. Int. Cong. (1972) 528.
Excerpta Medica. Amsterdam 1972.

45) FALK, B.,OWMAN, Ch.:

5-hydroxytryptamine and related amines in endocrine cell systems.
Adv. Pharmacol. 6(1968) 211.

46) AURES, D.,HAKANSON, R.:

Amine formation in polypeptideproducing endocrine cells of the digestive tract.
Europ. J. Pharmacol. 3(1968) 316.

47) WELBOURN,R.B.,PEARSE,A.G.E.,POLAK,J.M.,BLOOM,S.R.,JOFFE,S.N.:

The APUD-cells of the alimentary tract in health and diesease. Medical clinics of North America. Vol. 58(1974) 1359.

48) SMITH,A.D.,WINCKLER,H.:

Fundamental mechanisms in release of catecholamines. In: H. Blaschko, E. Muscholl(eds) Catecholamines(1972) 538 Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1972.

49) PEARSE,A.G.E.,POLAK,J.M.:

Cytochemical evidence for the neutral crest origin mammalian ultimobranchial C-cells. Histochem. 27(1971). 96-102.

50) HAKANSON,R.,OWMAN,Ch.,SPORRONG,G.,SUNDLER,F.:

Electromicroscopic identification of the histamine-storing argyrophil(enterochromaffinlike) cells in the rat stomach. Z.Zellforsch. 122: 460-466(1971)

51) LORENZ-MEYER,H.,MENGE,H.,BLOCH,R.,SCHMIDT,H.A.,TROIDEL,H., RHODE,H.,RIECKEN,E.O.:

Cytochemische Identifizierung der "endokrinen" Zellen des Magens. Prüfung ihrer Beziehung zur Parietalzellzahl und H^+-Sekretion unter normalen und pathologischen Bedingungen. Klin. Wochenschr. 49: 634-644(1971-1)

52) MITSCHKE,H.:

Funktionelle Pathomorphologie des gastrointestinallen endokrinen Zellsystems: Physiologie, Cytochemie und Ultrastruktur. Veröffentlichungen aus der Pathologie, 104(1977).

53) ENERBÄCK,L.:

Studies on mastcells Thesis. Göteborg(1965).

54) HAKANSON,R.,OWMAN,Ch.:

Distribution on properties of amino-acid-decarboxylase in gastric mucosa. Biochem. Pharmacol. 15: 489-499(1966).

55) HÄGGENDAL,J.:

The presence of Dopamine in humen gastric juice. Acta Physiol. Scan. 71:127-128(1967).

56) HAKANSON,R.,LILJA,B.,OWMAN,Ch.,THUNELL,S.:

Changes in gastric secretion induced by certain amines, amine precursors and related enzyme inhibitors. Europ. J. Pharmacol. 1: 425-433(1967).

57) PEARSE,A.G.E.:

The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing-cells of the APUD series and the embriologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J. Histochem. 17(1969), 303.

58) PEARSE,A.G.E.:

The endocrine polypeptide cells of the APUD series(structural and functional correlations). In: Subcellular organisation and function in endocrine tissues.
H. Heller,K. Lederis(eds). No.19(1971) 543
University Press, Cambridge 1971.

59) PENTILLÄ, A.,HIRVONEN.:

Identity of the basally located parietal and enterochromaffin-like cells of the rat gastricmucosa.
Scan. J. Gastroenterol. 4(1969) 489.

60) FEYRTER, F.:

Über die Pathologie peripherer vegetativer Regulationen am Beispiel des Karzinoidsyndroms. In: F. Bücher, E. Leterer, F. Roulet(Hrsg.): Hand-Buch der allgemeinen Pathologie VIII, 2, 344. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966.

61) RATZENHOFER, M.:

Zur Biologie der endokrinen Zellen(des Helle-Zellen-Organs, Feyrter) im Verdauungstrakt(nach Untersuchungen am Kaninchenmagen).
Klin. Wschr. 44(1966) 109.

62) HAKANSON,R.,OWMAN,Ch.,SJÖBERG,G.,SUNDLER,R.:

Electron microscopic classification of amine producing endocrine cells by selectiv staining of ultrathin sections.
Histochemie 27(1971a) 226.

63) COUPLAND,R.E.:

The chromaffin system. In: Handbuch der experimentallen Pharmakologie(1972).
Bd. 33 Chap.2, 16. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1972

64) HAKANSON,R.:

Histamine, arylethylamines and polypeptide hormones paracrine cells of gastric mucosa. In: Subcellura organization and function in endocrine tissues(1971) 707.
H. Heller,K. Lederis(eds) University Press. Cambridge 1971.

65) TJÄLVE,H.:

Catechol- and indolamines in some endocrine cell systems. An autoradiographical study.
Acta physiol. Scand. Suppl. 360. Stockholm, 1971.

66) LEDER,O.,SCHMIDT-HIEBLER,M.:

Neurale und extraneurale Aufnahme von C^{14}-Tyramin in Ratten.
Histochemie 29(1972) 147.

67) GREEN,J.P.:

Synthesis, uptake and binding of histamine and 5-hydroxytryptamine in mast cells. In: Mechanisms of release of biogenic amines, U.S. von Euler, S. Rosell, B. Uvnäs(eds), 1965.
Vol. 5, 125 Pergamon Press, Oxford 1965.

68) ENERBÄCK,L.,LUNDIN,P.M.:

Ultrastructure of mucosal mast cells in normal and compound 48/80-treated rats.
Cell tiss. Res. 150(1974) 95.

69) FUJITA,T.,KOBAYASHI,S.:

Experimetally induced granule release in the endocrine cells of the dog pyloric antrum.
Z. Zellforsch. 116: 52-60(1971)

70) LORENZ-MEYER,H.,MENGE,H.,BLOCH,R.,SCHMIDT,H.A.,RHODE,H., TROIDL,H.,RIECKEN,E.O.:

Cytochemische Identifizierung der "endokrinen" Zellen des Magens, Prüfung ihrer Beziehung zur Parietalzellzahl und H-Sekretion unter normalen und pathologischen Bedingungen.
Klin. Wschr. 49(1971) 634.

71) SJÖQVIST,F.,TAYLOR,P.W.,TITUS,E.:

The effect of immunosympathectomy on the retention and metabolism of noradrenaline.
Acta physiol. Scand. 69(1967) 13.

72) MAIWALD,L.:

Funktionelle Bedeutung der gastralen proteolyse.
Medizinische Klinik(1979)
Urbahn & Schwarzenberg, München-Wien Baltimore.1574/4716.

73) WERNICKE,J.:

Vergleich der Proteolyseaktivität in Mundspeichel und Magensaft unter besonderer Berücksichtigung der Bildung kleinmolekularer Spaltprodukte.
Inaug. -Diss., Würzburg 1978.

74) BRASSINE,A.:

Gastric clearance of serum albumin in normal man and in certain gastroduodenal disorders. Cut 15(1974). 194.

75) BAAR,H.:

Noradrenalinbildung aus L-Tyrosin in der menschlichen Magenschleimhaut. Inaug. -Diss., Würzburg 1978.

76) MAIWALD,L.:

Gastrale Maldigestion. In: Gastroenterologie und Stoffwechsel.
Witzstrock, Baden-Baden 1975.

77) MAIWALD,L.:

Erweiterte Verfahren der Magenfunktions diagnostik.
86p. 55 Abbildungen, 2 Tabellen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart.

78) CRAFT,L.L.,CRAM,R.F.,MATTHEWS,D.M.:

J. Physiol.(London) 300(1969) III p.

79) GROSSMAN,M.I.,ROBERTSON,C.R.,IVY,A,C.:

Proof of hormonal mechanism for gastric secretion- the humoral transmission of the distension stimulus
Amer. J. Physiol. 153(1948), 1.

80) WOODWARD,E.R., LYON,E.S.,LANDOR,I.,DRAGSTEDT,L.R.:

The physiology of the gastric antrum, experimental studies on isolated antrum pouches in dogs.
Gastroenterology 27(1954), 766.

81) ANDERSSON,S.:

Der Mechanismus der Gastrinfreisetzung.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 75(1968), 235.

82) GROSSMAN,M.I.: in SEMB,L.S., MYREN(ed.)

The physiology of Gastric Sekretion.
Universitets Forlaget, Oslo 1968.

83) SEELIG,H.P.:

Gastrin, Inaktivierung und Abbau.
Thieme, Stuttgart 1972.

84) BUCHS,S.:

Das Problem der Eiweißspaltung im Magen nach der Entdeckung der neuen Pepsine.
Dtsch. med. Wschr. 96(1971), 511.

85) DEMLING, L.:

Klinische Gastroenterologie, Bd. I.
Thieme, Stuttgart 1973.

86) BORGSTRÖM,B.,DAHLQUIST.,LUNDH,G.,SJÖVALL,J.:

Studies of intestinal digestion and absorption in the humen.
J. clin. Invest. 36(1957), 1521.

87) MERTEN,R.,RATZER,H.:

Zur Charakterisierung des Magen und Harnkathepsins des Erwachsenen.
Klin. Wschr. 27(1949), 587.

88) BRAMSTEDT,F.:

Zur vergleichenden Biochemie der Eiweißverdauung des Magens unter besonderer Berücksichtigung des Kathepsins.
Habilitationsschrift, Med. Fakultät Hamburg 1952.

89) MAIWALD,L.:

Erweiterte Verfahren der Magenfunktionsdiagnotik.
In: Gastroenterologie und Stoffwechsel.
Thieme, Stuttgart 1973.

90) ERSPAMER,V.:

Peripheral physiological and pharmacological actions of indolealkylamines.
Handbook of experimental Pharmacology 19(1966), 245.

91) HAKANSON,R.,LILJA,B.,OWMAN,Ch.,THUNELL,S.:

Change in gastric secretion induced by certain amines, amine precursors and related enzym inhibitors.
Europ. J. Pharmac. 1(1967), 425.

92) MAIWALD,L.,BERG,W.,FICKEIS,G.:

Gleichzeitige intragastrale Messung von Proteolyse und pH-Änderung im Magenchymus mit Hilfe des Autoanalysers und der Endoradiosonde.
Med. Welt 22(1971), 1895.

93) SONNEVELLE,P.F.:

An indirect action of dopamin on the rat fundus strip mediated by 5-hydroxytryptamine.
Europ. J. Pharmacol. 2(1968) 367.

94) BUGAKSKI,J.,HANO,J.,DANEK,L.,WANTUCH,C.:

The action of serotonin on basal gastric secretion in the conscious rat after intraventricular and intraperitoneal administration.
Arch. int. Pharmacodyn. ther. 225(1977), 29.

95) JACOBSON,E.D.,LINFORD,R.H.,GROSSMAN,M.I.:

Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technic.
J. clin. invest. 45)1966) 1.

96) HAIGH,A.L.,STEEDMAN,W.M.:

The action of catecholamines and adrenergic blockade on gastric blood flow and acid secretion in the dog.
J. Physiol. Lond. 198(1968) 79p.

97) BYNUM,T.E.,JACOBSON,E.D.:

Blood flow and gastrointestinal finction.
Gastroenterology 60(1971) 325.

98) JACOBSON,E.D.:

Effects of histamine, acetylcholin and norepinephrine on gastric vascular resistance.
Amer. J. Physiol. 204(1963) 1013.

99) JACOBSON,E.D.,SWAN,K.G.,GROSSMAN,M.I.:

Blood flow and secretion in the Stomach.
Gastroenterology 52(1967) 414.

100) WANKE,M.:

Magen.
In: Spez. path. Anat. Bd. Li, Teil i (1971) 124; Hrsg.:
E.Uehlinger, W.Doerr
Springer, Berlin 1971.

101) BAUEREISEN,E.:

Abdominalorgane.
In: Physiologie des Kreislaufs, Bd. i 229
Springer, Berlin 1971.

102) CUMMING,J.D.,HAIGH,A.L.,HARRIES,E.H.L.,NUTT,M.E.:

the measurment of total gastric blood glow and its relationship to gastric acid secretion in the anaesthetized dog.
J. Physiol. 157(1961) 39p.

103) CUMMING,J.D.,HAIGH,A.L.,HARRIES,E.H.L.,NUTT,M.E.:

A study of gastric secretion and blood flow in the anaesthetized dog.
J. Physiol. 168(1963) 219.

104) JACOBSON,E.D.:

Comparison of prostaglandin E_1 and norepinephrine on the gastric mucosal circulation.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133(1970) 516.

105) REED,J.D.,SANDERS,D.J.,THORPE,V.:

The effect of splanchnic nerve stimulation on gastric acid secretion and mucosal blood flow in the anaesthetized cat.
J. Physiol. Lond. 214(1971) 1.

106) HOLTON, P.:

Catecholamines and gastric secretion.
In: International Encyclopedia of Pharmacology and Therpeutic.
Section 39 A, Vol.1(1972) 287. Pergamon Press, Oxford 1973.

107) CURWAIN,B.P.,HOLTON,P.:

The effects of isoprenaline and noradrenaline on pentagastrinstimulated gastric acid secretion and mucosal blood flow in the dog.
Br. J. Pharmacol. 46(1972) 225.

108) LIN,T.M.,EVANS,D.C.:

Effects propranol on pentagastrininduced HCl secretion and gastric mucosal blood flow in dogs.
Gastroenterology 64(1973) 1126.

109) MISHER,A.,PENDLETON,R.G.,STAPLES,R.:

Effects of adrenergic drugs upon gastric secretion in rats.
Gastroenterology 57(1969) 294.

110) HÄGGENDAL, J.:

The presence of conjugated adrenaline and noradrenaline in humen blood plasma.
Acta physiol. Scand. 59(1963 a) 255

111) ATACK,C.V.,MAGNUSSON, T.:

individual elution of noradrenaline(together with adrenaline), dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from a single, strong cation exchange column, by means of mineral acid-organic solvent mixtures.
J. Pharm. Pharmac. 22(1970) 625

Herrn Professor Dr. med. K. Kochsiek danke ich für die Übernahme des Korreferates und für die Arbeitsmöglichkeiten an seiner Klinik.

Herrn Professor Dr. med. L. Maiwald danke ich für die Überlassung des Themas sowie den jederzeit freundlich erteilen Rat bei der Durchführung der Arbeit besonders herzlich.

Lebenslauf

Am 6. März 1945 wurde ich, HEE-CHUL,LEE, als dritter Sohn des Arztes SAE-KYUM,LEE und seiner Ehefrau OK-KYU,LEE(geb. CHANG) in KOREA geboren.

Nach sechsjährigem Volksschul-(1951-1957) und dreijährigem Mittelschulbesuch(1957-1960) besuchte ich vom 4. April 1960 bis zum 5. Februar 1963 die Kyung-Dong-Oberschule, wo ich das Abitur bestand.

Am 1. März 1963 ließ ich mich an die Seoul-National-Universität in Seoul, Korea immatrikulieren; dort habe ich Zahnmedizin als Hauptfach studiert. Nach zweijährigem "Predentistry course" und vierjährigem "Dentistry course" habe ich am 26. Februar 1969 die D.D.S.(Docter of dental surgery) Prüfung gut bestanden.

Dann war ich ein Jahr lang "Intern course" im National Medical Center, wo ich von April 1970 bis März 1972 einen Spezialkurs "Resident course" für Oralchirurgie erfolgreich absolvierte. -Sodann führte ich sechs Jahre lang(vom 10.08. 1972 bis zum 31.07. 1978), eine eigene Praxis, bis ich nach Deutschland kam.

Vom 1. September 1977 war ich auch als außerplanmäßiger Privatdozent im "Dental Surgery department of Medical College, Han-Yang-Universität" in Seoul tätig.

Seit dem 25.07. 1978 bin ich approbierter Zahnarzt und seit dem 25.09. 1979 habe ich die Erlaubnis nach §13 des Gesetzes zur vorübergehenden Ausübung des zahnärztlichen Berufs.

HEE-CHUL, LEE

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80